

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК: 615.014.21

На правах рукописи

РАХИМОВА МАЛИКА ХАЛИМОВНА

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО СБОРА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук,
по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Душанбе – 2023

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии Таджикского национального университета

Научный руководитель: **Мусозода Сафол Мирахмад** - доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ТНУ

Официальные оппоненты: **Максудова Фируза Хуршедовна** – доктор фармацевтических наук, профессор заведующая кафедрой промышленной технологии лекарственных средств Ташкентского фармацевтического института г. Ташкент, Узбекистан

Мухиддинов Зайниддин Камарович – доктор химических наук, профессор главный научный сотрудник лаборатории химии высокомолекулярных соединений института химии им. В.И. Никитина Национальной Академии наук Республики Таджикистан

Оппонирующая организация: Ташкентский научно - исследовательский институт вакцин и сывороток при Агентстве по развитию фармацевтической отрасли Министерства инвестиций, промышленности и торговли Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в « ____ » часов на заседании диссертационного совета **6D.КOA–031** при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу: 734026, г. Душанбе, район Сино, улица Сино 29-31. www.tajmedun.tj

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент**

У. П. Юлдашева

Введение

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) является одной из актуальных медико-социальных проблем во всех странах мира. Несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении СД, на сегодняшний день по последним данным, опубликованным в Диабетическом атласе Международной Федерации Диабета (IDF), 537 млн. человек в мире живут с СД. Ежегодно количество больных увеличивается на 5-7% и по прогнозу экспертов к 2045 году данный показатель достигнет 783 млн [IDF 2021]. В Таджикистане за последний год официальное число больных СД достигло свыше 48 000 человек. В XXI веке СД занимает третье место среди главных причин смертности населения большинства стран мира после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Наиболее распространенными осложнениями СД являются поражения нервной системы, сердечно-сосудистой системы, диабетические нефропатии, диабетические ретинопатии, поражения кожи, поражения костно-мышечной системы и иммунной системы [Shi Y, 2017; Дедов И. И., 2020].

Использование сборов лекарственных растений в комплексной терапии СД является рациональным, патогенетически обоснованным и способствует решению определенных задач, таких как снижение дозы антидиабетических средств, уменьшение побочных действий, усиление чувствительности к инсулину тканей-мишеней, стимулирование регенерационных процессов в β -клетках поджелудочной железы, увеличение неспецифической общей сопротивляемости организма [Пашинский В.Г., 1991; Балаболкин М.И., 2005; Ишанкулова Б.А., 2011; Корсун В.Ф. и соавт., 2019; Ruban O. A., 2020].

С учетом вышеизложенного, было разработано противодиабетическое средство растительного происхождения, в состав которого входят трава хвоща полевого, листья Melissa лекарственной, корни цикория обыкновенного, корни девясила высокого, корни одуванчика лекарственного. [Флора Тадж. ССР, 1981; Ходжиматов М., 1989; Нуралиев Ю., 1989; Ишанкулова Б.А. и соавт., 2008].

Согласно литературным данным, компоненты растительного сбора содержат флавоноиды, полисахариды, горечи и другие группы биологически активных веществ (БАВ), которые обладают гипогликемическим, антиоксидантным, диуретическим и иммуностропным свойствами и участвуют в регулировании обменных процессов при СД [Безчаснюк Е.М. и соавт., 2015].

В нетрадиционной медицине известно более 150 видов растений с сахароснижающими свойствами, однако наименования официальных антидиабетических средств на их основе ограничены [Соколов С.Я., 2000; Narhe S., 2018].

Следовательно, разработка научно-обоснованного состава и технологии растительного сбора для терапии СД является актуальной задачей.

Степень изученности научной темы. Традиционно в комплексной терапии больных СД, особенно на ранних этапах заболевания, в том числе при латентном СД, широко используют фитотерапевтические средства [Соколов С.Я., 2000; Балаболкин М.И., 2002]. Их преимуществами являются низкая токсичность,

возможность длительного применения без существенных побочных явлений, широкий спектр фармакологической активности, экономическая доступность и простота производства [Ишанкулова Б.А. и соавт. 2011; Корсун В.Ф. и соавт. 2019].

Таким образом, исследуемая проблема является актуальной и направлена на расширение ассортимента лекарственных средств растительного происхождения для терапии СД.

Связь исследований с программами (проектами) научной тематики. Диссертационная работа выполнена инициативно во исполнение Послания Президента Республики Таджикистан, Лидера нации Эмомали Рахмона в Маджлиси Оли Республики Таджикистан от 22.12.2017 года.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Научно обоснованная разработка состава и технологии сбора антидиабетического действия и его стандартизация.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ научных литературных источников и статистических данных о распространенности и медико-социальных проблемах, связанных с СД.
2. Исследовать фармацевтический рынок сахароснижающих лекарственных средств в Таджикистане.
3. Теоретически и экспериментально обосновать состав антидиабетического сбора (АДС) и исследовать фармако-технологические свойства лекарственной формы.
4. Провести физико-химическое исследование и стандартизацию сбора.
5. Экспериментально обосновать рациональную технологию лекарственной формы.
6. Определить показатели качества разработанного растительного сбора, установить условия хранения и срок годности.
7. Исследовать биологическую безвредность и специфическую антидиабетическую активность разработанной лекарственной формы.
8. Разработать нормативно-техническую документацию – фармакопейную статью (ФС) и проект технологического регламента (ТР) на АДС.

Объект исследования. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) (трава хвоща полевого, листья Melissa, корневища и корни девясила высокого, корень цикория обыкновенного и корень одуванчика лекарственного) и водные вытяжки указанных растений; модельные (сравнительные) составы сборов и водные вытяжки из них; АДС и водные вытяжки из него; данные Государственного реестра лекарственных средств (ЛС) и медицинских товаров, разрешенных к применению в Республике Таджикистан.

Предмет исследования. Разработка теоретически и экспериментально обоснованного состава и технологии комплексного растительного средства в форме сбора для использования в терапии СД; изучение фармако-технологических и биологических свойств лекарственной формы; разработка проекта ФС и обоснование критериев стабильности препарата; разработка ТР АДС и его апробация в промышленных условиях, установление

условий и сроков хранения, изучение специфической антидиабетической активности исследуемой лекарственной формы.

Научная новизна исследования. Впервые был обоснован состав и оптимальное соотношение компонентов АДС на основании результатов фармако – технологических, физико-химических, и биологических исследований лекарственной формы, состоящей из пяти видов растительного сырья: трава хвоща полевого, листья Melissa лекарственной, корневища и корни девясила высокого, корни цикория обыкновенного и корни одуванчика лекарственного.

Впервые исследовано антидиабетическое действие разработанной лекарственной формы в экспериментальном аллоксановом диабете, а также исследовано антигипергликемическое действие лекарственной формы на модели дексаметазонового диабета. Показано, что исследуемая лекарственная форма обладает способностью резко снижать уровень глюкозы в крови экспериментальных животных, способствует восстановлению нарушений функции поджелудочной железы, предупреждая развитие СД.

Впервые нами разработана технология изготовления АДС в промышленных условиях, которая состоит из пяти последовательных стадий.

Впервые предложены методики идентификации и количественного определения действующих веществ в составе разработанной лекарственной формы.

Установлены оптимальные условия хранения лекарственной формы, а также ее стабильность в течение предполагаемого срока хранения.

Биологическими исследованиями определена безвредность АДС. Установлено, что разработанный АДС относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 15$ мл/кг).

Новизна исследований защищена малым патентом Республики Таджикистан № ТЈ1138 «Антидиабетический сбор» от 22.02.2021.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования заключается в исследовании фармако–технологических и физико– химических свойств АДС, а также может служить теоретической базой для создания и исследования новых антидиабетических лекарственных растительных средств.

На основании комплексных фармако-технологических, физико-химических и биологических исследований обоснован состав и разработана технология АДС, разработаны технологическая схема, проект технологического регламента на производство АДС. Разработан и утвержден проект ФС статья ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22 «Антидиабетический сбор». Разработан технологический регламент производства лекарственного растительного сбора апробирован в промышленных условиях на базе ООО «АПИТЕК - А» (акт апробации №01/н от 12.04.2021 г.) и ООО «Тиб барои Шумо» (акт апробации от 05.05.2021 г.). Установлено, что разработанная технология в промышленных условиях полностью воспроизводится и не вызывает затруднений. Фрагменты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета (ТГМУ) имени Абуали ибни Сино. при изучении раздела «Сборы лекарственных растений» (акт внедрения в учебный

процесс № 76 от 07.05.2021 г.) и фармакогнозии и ОЭФ при изучении раздела «Сырьё, содержащее полисахариды» (акт внедрения в учебный процесс № 75 от 07.05.2021 г.).

Положения, выносимые на защиту:

- результаты исследования фармако–технологических свойств компонентов сбора;
- результаты исследования физико–химических свойств компонентов сбора;
- результаты разработки состава и технологии АДС;
- результаты исследования стабильности АДС;
- результаты определения показателей качества сбора;
- результаты исследования биологической безвредности и специфической активности антидиабетического сбора.

Степень достоверности результатов

При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о поверке. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (формуле и области исследования). Научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности по пунктам 1, 3, и 4 паспорта специальности «Технология получения лекарств».

Личный вклад соискателя ученой степени. Диссертационная работа является самостоятельной, завершённой научной работой, посвящённой фармацевтической разработке научно обоснованного состава и технологии лекарственного сбора с антидиабетическим действием. Автором проведены информационный поиск по теме диссертационной работы и анализ первоисточников, систематизация современных научных работ по исследуемой проблематике; обобщены данные о современных антидиабетических препаратах растительного происхождения; проведены технологические и физико – химические исследования модельных образцов; систематизированы, проанализированы и статистически обработаны результаты экспериментального исследования; разработаны методики качественного и количественного исследования лекарственной формы; разработан технологический регламент. Разработка методик определения качественного и количественного содержания действующих веществ в сборе проведена на базе кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ТНУ (г. Душанбе), микробиологические исследования проведены на базе кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ТГМУ имени Абуали ибни Сино (г. Душанбе), фармакологические исследования проводились на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина); проведены физико-

химические и фармако-технологические исследования разработанной лекарственной формы. Полученные результаты физико-химических, фармако – технологических и биологических исследований диссертантом проанализированы, систематизированы и статистически обработаны.

Постановка цели и задач исследования, а также обсуждение результатов и обобщение выводов диссертационной работы осуществлены при участии научного руководителя и ученых, совместно с которыми проводились экспериментальные исследования и которые являются соавторами научных публикаций. Из научных трудов, опубликованных в соавторстве, в диссертации приведены те положения, разработки и рекомендации, которые являются результатом личных исследований автора. Личный вклад автора указывается по тексту диссертации, а также в списке публикаций.

Апробация и реализация результатов диссертации.

Результаты диссертационной работы обсуждались на республиканской научно-теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Саразма», «700-летию выдающегося таджикского поэта Камола Худжанди» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (Душанбе, 20-27 апреля 2020 года); XXVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2020), Республиканской научно-теоретической конференции, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, 110-летию со дня рождения Народного поэта Таджикистана, Героя Таджикистана Мирзо Турсунзаде, 110 - летию со дня рождения Народного писателя Таджикистана Сотима Улугзода и «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (Душанбе, 20-27 апреля 2021 года); II международной научно-практической конференции на тему «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвященной 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Холикова Ш. Х. (Душанбе, 14-15 мая 2021г.); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в области фармацевтической технологии» (г. Харьков, 13 октября 2021 г.), республиканской научно-теоретической конференции преподавателей, сотрудников НИИ ТНУ посвящённой «Годам развития промышленности (2022-2026)» и «Чествованию Мавлоно Джалолиддина Балхи» (20-27 апреля 2022 г.), республиканской научно-практической конференции «Флора Таджикистана – источник для разработки и применения лекарственных средств». Душанбе -2022.

Апробация диссертационной работы состоялась на Ученом совете фармацевтического факультета ТНУ (протокол № 01 от 10.01.2023 г.).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 13 научных трудов, из них 5–в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 8 тезисов докладов на научно– практических конференциях, получен один малый патент Республики Таджикистан на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 181 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы материал и методов исследования, трех глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов, списка литературы (170 источника, в том числе 139 на русском языке и 31 на иностранном). Работа иллюстрирована 13 рисунками и 52 таблицами.

Основная часть

Материалы и методы исследования. Объектом исследования было лекарственное растительное сырье (ЛРС) разрабатываемого сбора: трава хвоща полевого, листья Melissa лекарственной, корневища и корни девясила высокого, корень цикория обыкновенного и корень одуванчика лекарственного. Выбранное ЛРС российского производства вошли в лекарственный сбор антидиабетического действия.

Все вспомогательные материалы разрешены к медицинскому применению и отвечают требованиям нормативных документаций.

Для исследования сбора, оценки его качества, проведения технологических исследований использовались фармако-технологические, физико-химические и биологические методы исследования.

Качественное обнаружение проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) (ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография» ГФ XIII) с применением пластинок «Silicagel 60» F254 фирмы Merck в системах: этилацетат - уксусная кислота ледяная - муравьиная кислота- вода (100:11:11:26) (флаваноиды) и «Сорбфил- ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (ТУ 4215-002-43636866-2007) в системах: изопропанол-вода (4:1).

Нами была использована мерная посуда класса А, лабораторных электронные весы OHAUS CORPORATIO NItem PA214C (США), спектрофотометр «LEN DB – G100» в кювете слоем в 10 мм. Инфундирный аппарат с электроподогревом АИ-3. Набор сит с размером отверстий 0,15 мм; 0,25 мм; 1 мм; 2 мм; 5 мм.

Сбор готовили в соответствии со статьей «Сборы» ГФ XI вып. 1, стр. 266.

Биологические исследования проводили на белых беспородных крысах обоего пола на экспериментальной модели сахарного диабета, вызванного аллаксаном и дексаметазоном.

Статистический анализ результатов биологических испытаний и количественных определений. Исследование проводили согласно требованиям ГФ РФ XIII ОФС.1.1.0014.15. Результаты исследования обработаны статистическим методом с расчетом средних значений и их стандартных ошибок, а также максимального и минимального значений. Для оценки межгрупповых различий использованы параметрические методы анализа и непараметрические методы анализа в соответствии с характером распределения. Принят уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования. Разрабатываемый нами состав лекарственного растительного сбора был подобран с учетом этиологии и патогенеза СД. На основании информационно-литературного поиска нами были выбраны 5 видов

растительного сырья: трава хвоща полевого, листья мелиссы лекарственной, корневища и корни девясила высокого, корни цикория обыкновенного и корни одуванчика лекарственного

Соотношение компонентов в составе сбора обосновали экспериментально. Для выбора оптимального соотношения ингредиентов были приготовлены пять образцов с различными соотношениями исследуемых лекарственных растений. Соотношения ингредиентов представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Состав модельных образцов сборов

Наименование лекарственного растительного сырья	Состав сбора (количество входящих компонентов, г)				
	1	2	3	4	5
Трава хвоща полевого	20,0	25,0	20,0	10,0	35,0
Листья мелиссы лекарственной	20,0	25,0	30,0	30,0	20,0
Корневища и корни девясила высокого	20,0	15,0	20,0	30,0	20,0
Корни цикория обыкновенного	20,0	15,0	20,0	20,0	20,0
Корни одуванчика лекарственного	20,0	20,0	10,0	10,0	5,0

Выбор оптимального соотношения количества лекарственных растений, входящих в состав разрабатываемого сбора, проводили по количественному содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Результаты определения экстрактивных веществ в экспериментальных образцах представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты определения содержания экстрактивных веществ образцах сбора (n=5)

Образцы сбора	Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, % (n = 10)
1	20,19±0,64
2	28,51±0,56
3	27,54±0,37
4	27,41±0,53
5	26,29±0,53

Как видно из таблицы 2, наибольшее содержание водорастворимых экстрактивных веществ наблюдается у образца сбора № 2, что указывает 28,51±0,56% соответственно, по сравнению с составом других образцов, содержащих экстрактивные вещества. Таким образом, образец № 2, подвергался дальнейшему исследованию.

Качество подготовки растительного сырья оценивается ситовым анализом (гранулометрическим составом), который является количественной характеристикой фракционного состава полидисперсной смеси измельченного ЛРС. Его известным параметром является средневзвешенный размер частиц. Результаты исследований ситового анализа сбора приведены в таблице 3.

Таблица 3 -Ситовой анализ антидиабетического сбора

№ п/п	Размер частиц сита, мм	Средний размер частиц на сите (d _i), мм	Ситовый анализ сырья			
			г	Δg _i , %	Суммарный остаток, %	Проход через сито, %
	10,00					
	5,00	более 5,00	3,70	3,70	3,70	96,30
	2,00	2,75	10,30	10,30	10,70	89,70
	1,00	1,50	45,90	45,90	53,65	46,38
	0,25	0,34	26,20	26,20	81,92	18,08
	0,15	0,20	12,50	12,50	86,90	13,10
	Поддон	меньше 0,15	1,4	1,4	98,60	0,5

Средневзвешенный размер долей определяли по формуле Козени:

$$\frac{100}{d_{\text{сред}}} = \sum \frac{\Delta g_i}{d_i}$$

где: Δg_i – количество кусочков материала диаметром d_i, %.

$$\frac{100}{d_{\text{сред}}} = \frac{3,7}{7,5} + \frac{10,30}{2,75} + \frac{45,9}{1,5} + \frac{26,20}{0,34} + \frac{12,50}{0,2} = 174,38$$

$$d_{\text{сред.}} = 0,57.$$

Потери (пыль), которые составили 0,5%, можно причислить к массовой доле частиц размером менее 0,15 мм.

Как видно из таблицы 3, сбор имеет полидисперсный состав и около 90% сбора составляют частицы размером 1,5-0,15 мм. Подобное различие объясняется существенной разницей анатомо-гистологического строения используемого ЛРС.

Для разработки технологии получения АДС нами были исследованы основные технологические параметры сбора, расчеты которых необходимы для выбора метода и условий проведения процесса водной вытяжки. Результаты исследований основных технологических параметров сбора приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные технологические параметры антидиабетического сбора (n = 5)

Название технологического параметра и его обозначение	Единица измерения	Результат определений
Влажность (В)	%	10,42±0,37
Удельная масса (dп)	г/см ³	1,4116±0,01
Объемная масса (dо)	г/см ³	0,65±0,01
Насыпная масса (dн)	г/см ³	0,25±0,01
Пористость сырья (Пс)	-	0,54±0,01
Порозность слоя (Пш)	-	0,62±0,01

Продолжение таблицы 4

Свободный объем слоя (V)	-	0,23±0,01
Средний размер частиц	мм	0,57
Текучесть	сек/100,0 г	61,79±2,40
Угол естественного откоса	град.	35,5±0,80
Коэффициент водопоглощения (Кв)	-	2,91±0,16

Как видно из таблицы 4, основные фармако – технологические параметры АДС, которые имеют значение для процесса экстракции при разработке технологии получения водной вытяжки АДС, а также позволяют прогнозировать оптимальный способ экстрагирования БАВ из АДС соответствуют установленным нормам. Исследуемый АДС является однородной смесью и растительное сырье не изменяет своих технологических свойств при смешивании и хранении.

Установленные показатели являются качественными параметрами технологии и позволяют контролировать и оценивать технологические параметры приготовления сбора.

Определены технологические показатели АДС необходимые для расчетов и подбора транспортировочных, дозирующих устройств и разработки технологического процесса измельчения и процесса изготовления лекарственного препарата.

Поскольку переход БАВ с клеток ЛРС происходит посредством экстрагирования, целесообразным было исследование влияния различных фармацевтических факторов на выход экстрактивных веществ и сухого остатка водной вытяжки сбора.

В рамках исследования был разработан план эксперимента с учетом трех фармацевтических факторов: степени измельчения ЛРС (2-3 мм, 3-4 мм и 4-5 мм), времени настаивания на водяной бане (от 2 до 28 мин, промежутки – 6,5 мин) и времени настаивания при комнатной температуре (от 15 до 60 мин, промежутки – 15 мин).

Были получены 60 различных серий водной вытяжки АДС в зависимости от фармако – технологических параметров экстракции, для которых определяли содержание сухого остатка на основании результатов. Зависимость сухого остатка водной вытяжки сбора от времени нагревания определяли для трех образцов сбора с различными степенями измельчения (2-3 мм, 3-4 мм и 4-5 мм). Результаты представлены на рисунке 1.

Анализ данных на рисунке 1-А говорит, что у образцов водной вытяжки сбора со степенями измельчения ЛРС 2-3мм наблюдалась похожая зависимость данных сухих остатков от времени охлаждения после нагревания на протяжении 8,5 – 28 мин (составил 1,92-2,25%).

Аналогичная картина наблюдается на рисунке 1-Б, где у образцов сбора с размером частиц 3-4 мм, значения сухого остатка от времени настаивания при комнатной температуре для всех кривых (а-д), наблюдали увеличение оптимальное время – 8,5-28 мин; охлаждения – небольшое уменьшение сухого остатка по сравнению с предыдущей серией: 1,76-1,8%. Значимые показатели сухого остатка зафиксированы на кривых (в, г) 1.95%.

Зависимость сухого остатка водной вытяжки сбора от режимов настаивания при диаметре частиц 4-5 мм представлена на рисунке 1-В. Как видно из рисунка 1-В при размере частиц 4-5 мм наблюдается некоторое понижение сухого остатка и исследуемый параметр составляет от 1,29 до 1,58%.

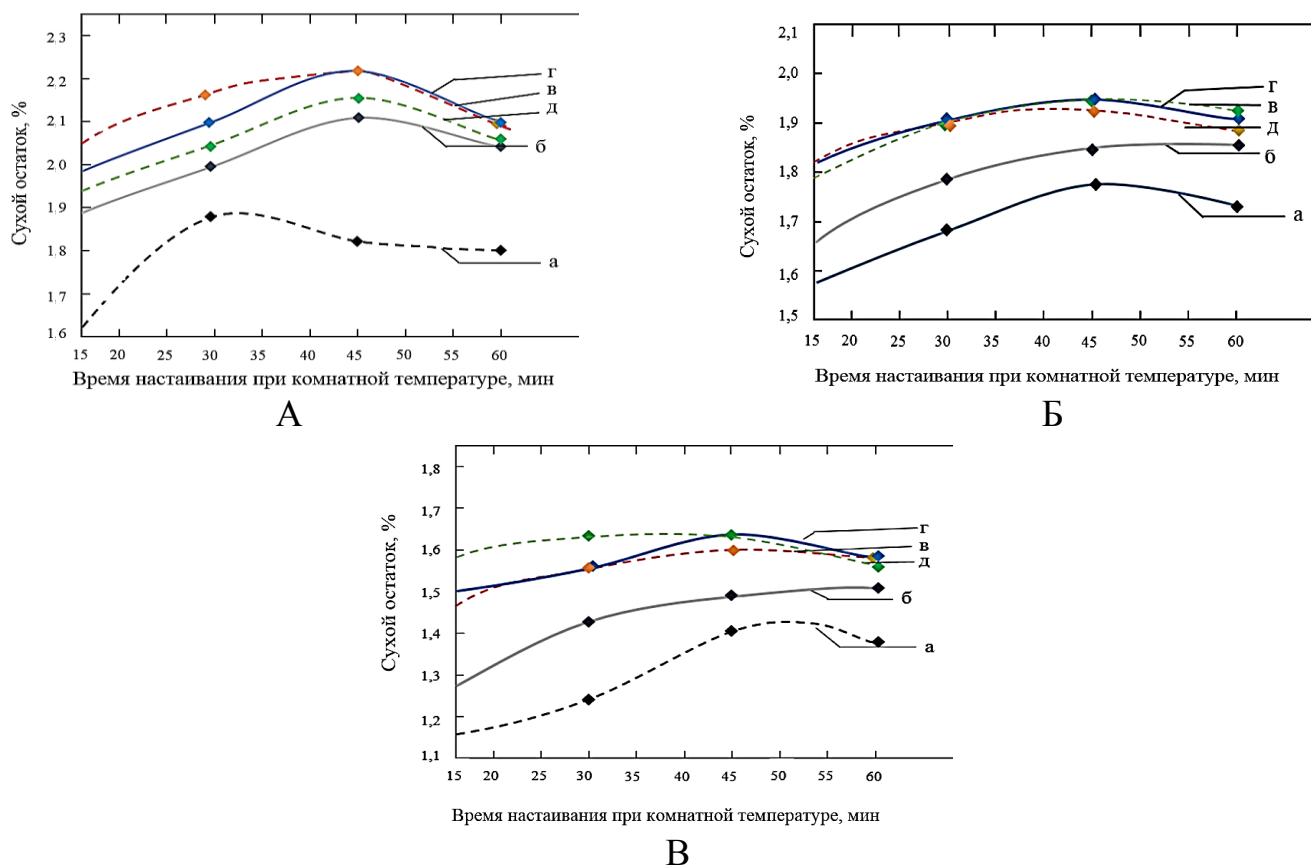


Рисунок 1.- Графики зависимости сухого остатка водной вытяжки от временных режимов для фракций с разным размером частиц: а – 2; б – 8,5; в – 15; г – 21,5; д – 28 – время настаивания на водяной бане, мин; А – фракция 2-3 мм; Б – фракция 3-4 мм; В – фракция 4-5мм.

По результатам исследования влияния различных фармацевтических факторов на получение водной вытяжки из сбора установлено, что максимальное значение сухого остатка достигается у двух фракций при степенях измельчения частиц ЛРС 2-3 мм, а также 3-4 мм. По результату эксперимента объединили эти две фракции (размером частиц 2-4 мм). При определении режима получения водной вытяжки экспериментально подтверждена рациональность стандартного времени приготовления, удовлетворяющего действующим фармакопейным требованиям (15 мин настаивания на водяной бане и 45 мин охлаждения).

Также было исследовано влияние технологических факторов на качество водной вытяжки при разработке режима получения водной вытяжки из АДС при заливке кипятком. Результаты данного экспериментального исследования позволяют сделать вывод о возможности приготовления водной вытяжки АДС в домашних условиях. Исследуемый сбор с размером частиц 2-4 мм заливали кипятком в соотношении 1:10 с учетом коэффициента водопоглощения. Настаивали при комнатной температуре от 5 до 30 минут с интервалом 5 минут (5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 25 мин, 30 мин). Результаты работы представлены

графически на рисунке 2. Во временном интервале настаивания сбора до 15 мин наблюдается увеличение значения содержимого сухого остатка из водных вытяжек. При более длительном настаивании значимых отличий исследуемого показателя не отмечено, что свидетельствует о нецелесообразности увеличения времени настаивания. Следовательно, на основании полученных результатов установлена рациональность полученной водной вытяжки из АДС путем добавления кипятка и настаивания в течение 15 мин в домашних условиях.

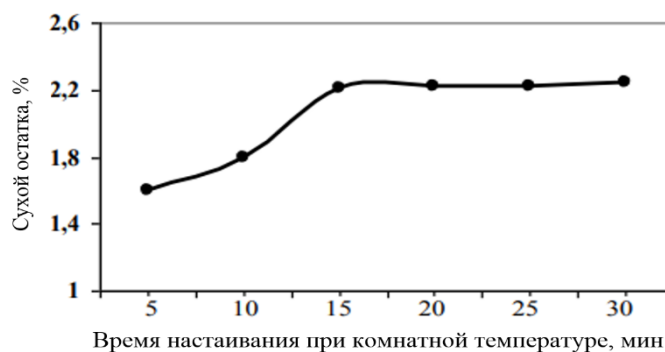


Рисунок - 2. График зависимости сухого остатка водных вытяжек сбора от времени настаивания при заливке кипятком

Дальнейшие наши исследования были направлены на разработку технологии производства АДС в промышленных условиях, которая состоит из пяти последовательных стадий: I-просмотр ЛРС, II -измельчение сырья, III-просеивание сырья, IV-смешивание сырья, V-фасовка, упаковка сбора в пачках с внутренним пакетом.

Определены показатели качества АДС - внешний вид (смесь кусков различной формы серовато-зеленого цвета, различных оттенков, с ароматным запахом), потеря массы при высушивании (не более 12%), экстрактивные вещества, извлекаемые водой (не менее 20%), зола общая (не более 10%), зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты (не более 2,5%), содержание тяжелых металлов (не менее 0,01%).

Флавоноиды (в составе травы хвоща полевого и листьев Melissa лекарственной) обнаруживали методом ТСХ на пластинках марки «Silicagel 60» (Merck) размером 8x10 см по характерным флуоресцирующим зонам, которые отмечали на уровне соответствующих зон раствора стандартных образцов гиперозида, кверцетина и лютеолина. После проявления хроматографических пластинок и просматривания в УФ – свете наблюдали 3 зоны адсорбции, окрашенных в желтый цвет с R_f - 0,68 (гиперозид); R_f - 0,12 (кверцетин); R_f - 0,42 (лютеолин).

Качественное определение инулина и фруктозы (в составе корневища и корней девясила высокого, корней цикория и одуванчика лекарственного) проводили методом ТСХ. Хроматографирование проводили на пластинках «Сорбфил - ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (ТУ 4215-002-43636866-2007) в системе растворителей изопропанол-вода (4:1). Детектирующим раствором - 20 % спиртовой раствор тимола и кислота серная разведенная (метод, описанный

Шматковым Д. А.) - обнаружены зоны адсорбции красно – оранжевого цвета с Rf 0,62, соответствующий инулину и Rf 0,66, соответствующий фруктозе.

Для количественного определения содержания суммы флавоноидов в сборе, в пересчете на гиперозид, нами был использован метод спектрофотометрии в видимой области спектра при длине волны 425 нм по методике, описанной в Европейской фармакопее (монография *Calendula flower*). Для расчета суммы флавоноидов использовали удельный показатель поглощения комплекса гиперозида с хлоридом алюминия при длине волны 425 нм. Для оценки разработанной методики анализа был проведен ряд параллельных измерений и статистическая обработка полученных результатов. Среднее значение концентрации флавоноидов в составе АДС составило 0,4425 %, относительная погрешность определения составляет $\pm 1,2$ %.

Для расчета содержания фруктозанов и фруктозы использовали удельный показатель поглощения продуктов реакции взаимодействия инулина с резорцином в кислой среде. При снятии спектра поглощения продуктов реакции взаимодействия стандартного образца инулина и водной вытяжки из антидиабетического сбора с резорцином в кислой среде на регистрирующем спектрофотометре «LEN DB – G100» в кювете слоем в 10 мм установлено, что спектр имеет два максимума поглощения при длине волн 420 и 483 нм. Было показано, что максимумы спектров поглощения инулина и водного извлечения АДС совпадают (рисунок 3).

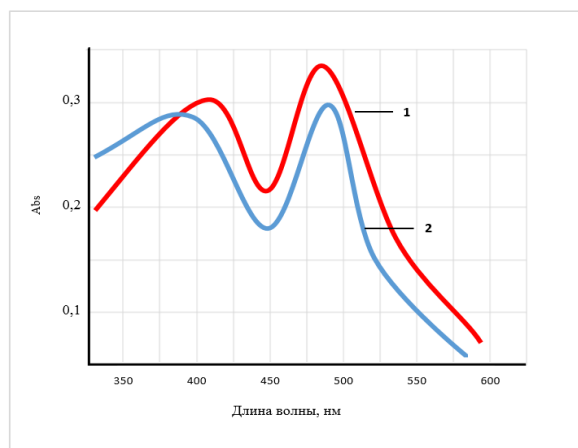


Рисунок 3. - Спектры поглощения продуктов реакции раствора инулина водной вытяжки из антидиабетического сбора с резорцином в кислой среде; 1 –стандартный образец раствора инулина; 2 –извлечение из АДС.

Валидация методики количественного определения суммы фруктозанов и фруктозы подтвердила ее воспроизводимость. Точность в сборе и данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. - Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы фруктозанов и фруктозы в антидиабетическом сборе

f	\bar{X} , г	$S_{\bar{x}}$	P, %	T(p,f)	$\Delta_{\bar{x}}$	A \pm %
4	4,07	0,09	95	2,78	0,31	7,61

Как видно из таблицы 5, ошибка единичного определения при доверительной вероятности 0,95 не превышала $\pm 7,61\%$.

Таблица 6. – Уровень суммарной концентрации фруктозанов и фруктозы в АДС

Номер образца АДС	Показатель оптической плотности раствора	Уровень суммарной концентрации фруктозанов и фруктозы при пересчете на инулин, в %
1	0,396	4,35
2	0,381	4,27
3	0,346	3,78
4	0,341	3,72
5	0,384	4,24

В таблице 6 были проанализированы 5 образцов АДС. Содержание суммы фруктозанов и фруктозы в АДС колебалось от 3,72 до 4,35%.

В сборе также обнаружено 19 макро - и микроэлементов. Содержание макроэлементов, идентифицированных в сборе, в порядке убывания их доли можно расположить следующим образом: $K > Ca > Mg > P > Na > Cr$. Данный показатель позволяет рассматривать водную вытяжку антидиабетического сбора как перспективное средство для терапии СД.

Была исследована стабильность исследуемой лекарственной формы. Образцы АДС по 100,0 г. хранили в пачках с внутренним пакетом из полиэтилена при комнатной температуре в течение 2-х лет и каждые 3 месяца проводили качественное и количественное исследование БАВ в составе АДС. Результаты показывают стабильность разработанного антидиабетического сбора в течение 2-х лет при хранении в указанной упаковке в сухом прохладном месте.

Исследование биологической безвредности и специфической активности АДС проводили на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г.Харьков, Украина).

Биологическими исследованиями определена и доказана безвредность и специфическая антидиабетическая активность сбора, установлено, что в соответствии с классификацией веществ АДС относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества. ($LD_{50} > 15$ мл/кг).

Модель экспериментального диабета вызывали путем внутрибрюшинного введения аллоксана (5 % раствор из расчета 100 мг на кг массы тела животных на 0,9 % растворе хлорида натрия). Перед введением аллоксана в указанной дозе все серии животных удерживались на 14 часовом голодном и безводном режиме. Всех животных распределяли на четыре группы: первая группа (n=10) - интактные крысы, которым вводили воду очищенной из расчета 5 мл/кг веса. Вторая группа (n=10) – контрольные животные, которые получали раствор аллоксана. Третья группа (n=10) – опытные животные с аллоксановым диабетом, которым «*per os*» через зонд вводили водную вытяжку АДС в дозе 5 мл/кг веса животных 2 раза в день в течение 6 дней до введения аллоксана и последующие 4 дня – после введения аллоксана. Животным с аллоксановым диабетом четвертой группы (n=10) вводили

водную вытяжку широко используемого антидиабетического сбора «Арфазетин» (производства ЗАО «Лектравы», Украина) в дозе 5мл/кг веса по похожей схеме.

Результаты изучения антидиабетической активности исследуемого водной вытяжки АДС и препарата сравнения - «Арфазетин» при аллоксановом диабете у крыс представлены в таблице 7.

Таблица 7. - Сравнительные данные антидиабетической активности водной вытяжки антидиабетического сбора и сбора «Арфазетин» при аллоксановом диабете у крыс (M±m)

Группы животных / дозы препарата	Уровень концентрации глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л		
	Исходные данные	7 сутки	14 сутки
Интактные животные: вода очищенная, 5мл/кг	4,4±0,03 100%	4,2±0,02	4,1±0,03
Контроль (диабет): аллоксан, 150 мг/кг	4,5±0,02	14,5±0,03*	11,5±0,03*
Диабет + водная вытяжка АДС, 5мл/кг	4,6±0,03	7,2±0,03*.#	6,2±0,03*.#
Диабетводная вытяжка сбора «Арфазетин», 5мл/кг	4,4±0,03	9,12±0,04*.#	8,5±0,01*.#

Примечания: * – достоверно по отношению к исходным данным, $p < 0,05$;

#– достоверно по отношению к данным группы контроль (диабет), $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 7 в группе животных, получивших водную вытяжку АДС, уровень глюкозы на 7 сутки составил 7,2±0,03 ммоль/л, а на 14 сутки – 6,2±0,03 ммоль/л, что было достоверно выше по сравнению с интактными животными и достоверно ниже по сравнению с контролем (аллоксан). В группе животных, получавших водную вытяжку сравнительного препарата сбора «Арфазетин», уровень глюкозы составил 9,12±0,04 ммоль/л и 8,5±0,03 ммоль/л на 7 и 14 сутки соответственно, что так же было достоверно выше по сравнению с интактными животными и достоверно ниже по сравнению с контролем (аллоксан).

Также изучена антигипергликемическое действия АДС на экспериментальной модели дексаметазонового диабета у крыс. В результате проведенных исследований установлено, что АДС проявляет антигипергликемический эффект, снижая уровень глюкозы в крови, и обладает способностью восстанавливать у экспериментальных животных нарушенную функцию поджелудочной железы, предупреждая развитие СД.

Выводы

1. Проведен анализ и систематизация литературных данных о распространенности СД в мире по уровню социально-экономического развития стран, гендерному признаку и возрастному составу. Установлено, что разработка эффективных и экономически доступных антидиабетических лекарственных средств продолжает оставаться актуальной проблемой в фармации [1-А,12-А,13-А].

2. Исследован рынок сахароснижающих ЛС Таджикистана по странам-производителям, лекарственным формам, фармакотерапевтическим группам и установлена его импортозависимость [6-А,8-А,11-А].
3. На основании теоретических и экспериментальных данных обоснован оптимальный состав сбора, состоящий из *Melissa officinalis* L – 25%, *Equisetum arvense* L. – 25%, *Inula helenium* L. – 15 %, *Cichorium intybus* L. – 15%, *Taraxacum officinale* L.- 20%. На основе фармако-технологических исследований установлено влияние степени измельчения растительного сырья и режимов настаивания на содержание сухого остатка водных вытяжек [1-А,2-А].
4. Проведено физико-химическое исследование АДС и установлено, что основными группами БАВ в его составе являются флавоноиды и полисахариды, содержание которых составляет 0,4425% и 4,89% соответственно. Предложены показатели стандартизации АДС [7-А].
5. На основании фармако-технологических исследований установлены рациональные режимы получения водных вытяжек сбора, которые не противоречат фармакопейным требованиям. Разработана технологическая схема получения сбора [2-А].
6. По результатам экспериментальных исследований определены показатели качества АДС - внешний вид (смесь кусочков разной формы серовато-зеленого цвета, запах сильный и ароматный, вкус пряный, специфический), потеря массы при высушивании (не более 12%), экстрактивные вещества, извлекаемые водой (не менее 20%), влажность (не более 10,42%), степень измельчения (от 0,18 мм до 10 мм), зола общая (не более 10%), зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты (не более 2,5%), содержание тяжелых металлов (не менее 0,01%), срок годности (не менее 2 лет) [2-А,7-А,9-А].
7. Исследована биологическая безвредность и специфическая антидиабетическая активность сбора. Установлено, что разработанная лекарственная форма относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 15$ мл/кг). Исследована активность АДС на экспериментальных моделях аллаксанового и дексаметазонного диабета. Установлено, что АДС обладает способностью восстанавливать у экспериментальных животных нарушенную функцию поджелудочной железы и предупреждает развития СД, а также в дозах 5 и 10 мкг/кг в которых АДС проявляет антигипергликемический эффект препарата сравнения [3-А,4-А,5-А,10-А,14-А].
8. На основе физико-химических, фармако-технологических, бифармацевтических и биологических исследований разработана фармакопейная статья «Сбор антидиабетический» (ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22), а также технологический регламент, апробация которого в условиях промышленности показала его волеводимость [3-А,4-А,5-А,7-А,10-А,14].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Лекарственная форма в виде АДС может быть зарегистрирована как лекарственный препарат, а разработанная технология сбора представляет собой интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Результаты полученных исследований используются в учебном процессе

следующим дисциплинам: фармацевтическая технология, фармакология, фармакогнозия, фармацевтическая химия. Результаты физико-химических исследований включены в проект ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22 АДС.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Рахимова, М. Х. Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Наука и инновация.– 2019. - №3. - С.76-80.

[2-А]. Рахимова, М. Х. Изучение фармако – технологических параметров некоторых растений флоры Таджикистана, обладающих антидиабетической активностью [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Наука и инновация. – 2019. - №3. - С.51-55.

[3-А]. Рахимова, М. Х. Разработка и экспериментальное исследование эффективности нового антидиабетического сбора на модели аллоксанового диабета у крыс [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак, О. Я. Мищенко // Наука и инновация. – 2020. - №4. - С.125-130.

[4-А]. Рахимова, М. Х. Исследование биологической безвредности нового антидиабетического сбора [Текст] / М.Х. Рахимова // Наука и инновация. – 2021. - № 1. - С.18-23.

[5-А]. Рахимова, М. Х. Исследование специфической активности антидиабетического сбора на моделях дексаметазонового диабета [Текст] / М. Х. Рахимова, С.М. Мусозода, И. Ф. Рахимов, М. М. Зарипова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2022. - Том XII, №2. - С. 109-115.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[6-А]. Рахимова, М. Х. Анализ рынка лекарственных средств, применяемых в терапии сахарного диабета в Таджикистане [Текст] / М. Х. Рахимова, С.М. Мусозода // Материалы Республиканской научно-теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Саразма», «700-летию выдающего таджикского поэта Камола Худжанди» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)». - 20-27 апреля 2020 года. - С. 214.

[7-А]. Рахимова, М. Х. Фитохимический анализ корней девясила высокого, одуванчика обыкновенного и цикория обыкновенного с целью применения в комплексной терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, А.Д. Юсуфзода // Материалы XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва (6-9 апреля 2020). - С.69.

[8-А]. Рахимова, М. Х. Анализ ассортимента сахараснижающих лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Республики Таджикистан [Текст] / М.Х. Рахимова, С. М. Мусозода, О. С. Шпичак // Фармацевтический журнал. – 2021. - Т.76. №2. - С. 3-10.

[9-А]. Рахимова, М. Х. Определение макро- и микроэлементного состава лекарственного сбора антидиабетической активности [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода // Материалы Республиканской научно-теоретической конференции, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики

Таджикистан, 110-летию со дня рождения Народного поэта Таджикистана, Героя Таджикистана Мирзо Турсунзаде, 110 - летию со дня рождения Народного писателя Таджикистана Сотима Улугзода и «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)». - 20-27 апреля 2021 года. - С.188.

[10-А]. Рахимова, М. Х. Изучение хронической токсичности нового антидиабетического сбора [Текст] // Материалы II международной научно-практической конференции на тему «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвященная 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Холикова Ширинбека Халиковича. - 14-15 мая 2021 года. - С. 356 – 358.

[11-А]. Рахимова, М.Х. Характеристика сахароснижающих лекарственных средств на фармацевтическом рынке Таджикистана [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Материалы и международная научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в фармацевтической технологии» - Харьков, 13 октября 2021 г. - С. 161-163.

[12-А]. Рахимова, М.Х. Корни цикория обыкновенного и одуванчика лекарственного, произрастающего в Таджикистане как перспективные фитопрепараты в терапии сахарного диабета [Текст]/ М.Х. Рахимова, Ш.Ш. Лукманова, И.Ф. Рахимов, С.М. Мусозода // Материалы республиканской научно-теоретической конференции преподавателей, сотрудников НИИ ТНУ посвящённой «Годам развития промышленности (2022-2026)» и «Чествованию Мавлоно Джалолиддина Балхи». - 20-27 апреля 2022 года. - С.46-49.

[13-А]. Рахимова, М.Х. Применение лекарственных растений в комплексной терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Рахимова, Ш.Ш. Лукманова, Мусозода С.М. // Материалы республиканской научно-практической конференции на тему «Флора Таджикистана – источник для разработки и применения лекарственных средств». – Душанбе, 2022. - С.64-66.

Патент

[14-А]. Малый патент № ТЈ 1138 Республики Таджикистан, Антидиабетический сбор [Текст] / Рахимова М.Х., Мусозода С.М., Рахмонов А.У., Максудов К. С., Шпичак О.С., Мищенко О.Я., Мусоев Р.С.; заявитель и патентообладатель - Таджикский национальный университет. - №2001495; заявл.31.12.20, зарегистр. 22.02.21.

Список сокращений и условных обозначений

АДС	– антидиабетический сбор
БАВ	– биологически активные вещества
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГФ	– Государственная Фармакопея
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
СД	– сахарный диабет
ТСХ	– тонкослойная хроматография
ТР	– технологический регламент

ТНУ – Таджикский национальный университет
ФС – Фармакопейная статья

ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

УДК:615.01421

Бо ҳуқуқи дастнавис

РАҲИМОВА МАЛИКА ҲАЛИМОВНА

**ТАҲИЯИ ТАРКИБ ВА ТЕХНОЛОГИЯИ МАҶМААГИЁҲИ
ЗИДДИДИАБЕТӢ**

АВТОРЕФЕРАТИ

**диссертатсия барои дарёфти дараҷаи
илмии номзади илмҳои фарматсевтӣ,
аз рӯйи ихтисоси 14.04.01 - Технологияи
тавлиди доруворӣ**

Душанбе 2023

Диссертатсия дар кафедраи технологияи фарматсевтӣ ва фармакологияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон иҷро шудааст.

Роҳбари илмӣ: **Мусозода Сафол Мираҳмад** - доктори илмҳои фарматсевтӣ, профессори кафедраи технологияи фарматсевтӣ ва фармакология ДМТ

Муқарризони расмӣ: **Максудова Фируза Хуршедовна** – доктори илмҳои фарматсевтӣ, дотсент, мудири кафедраи технологияи саноатии маводи дорувории Институти фарматсевтии Тошкент (ш. Тошкент, Узбекистон)

Муҳиддинов Зайниддин Қамарович – доктори илмҳои химия, профессор, сарҳодими илмии лабораторияи химияи пайвастагиҳои калонмолекулаи Институти химияи ба номи В.И. Никитини АМИТ

Муассисаи пешбар: Институти илмию таҳқиқотии вакцина ва сиворотқаҳои Агентии рушди соҳаи фарматсияи Вазорати инвеститсия, саноат ва савдои Ҷумҳурии Узбекистон

Ҳимояи диссертатсия «_____» _____соли 2023, соати «_____» дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии **6D.KOA-031** назди МТД «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» дар суроғаи 734026, ш. Душанбе, ноҳияи Сино, кӯчаи Сино 29-31 [www. tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj) баргузор мегардад.

Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхонаи МТД «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ 2023 ирсол гардид.

**Котиби илмии шӯрои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои тиббӣ, дотсент**

У. П. Юлдашева

Муқаддима

Мубрам будани мавзӯи таҳқиқот. Диабети қанд (ДҚ) яке аз проблемаҳои тиббию иҷтимоии мубрам дар ҳамаи кишварҳои ҷаҳон ба шумор меравад. Сарфи назар аз дастовардҳои назаррас дар таъхис ва муолиҷаи ДҚ дар айнаи замон, аз рӯи маълумоти Атласи диабетии Федератсияи Байналмилалӣ Диабет (IDF) дар ҷаҳон 537 миллион нафар мубтало ба бемории ДҚ мебошанд. Ҳамасола шумораи беморон 5-7% афзоиш намуда, аз рӯи пешгӯии коршиносон то соли 2045 нишондиҳандаи мазкур ба 783 миллион нафар хоҳад расид [IDF 2021]. Дар асри XXI бемории ДҚ дар миёни сабабҳои асосии фавти аҳолии аксарияти кишварҳои ҷаҳон баъд аз бемориҳои дилу рағҳо ва саратон дар ҷойи сеюм қарор дорад.

Осеби системаи асаб, системаи дилу рағҳо, нефропатияи диабетӣ, ретинопатияи диабетӣ, осеби пӯст, осебҳои системаи устухону мушакҳо ва системаи масуният аз ҷумлаи оризаҳои бештар маъмули ДҚ мебошанд [Shi Y, 2017; Дедов И. И., 2020;].

Истифодаи маҷмаагиёҳҳои дорӯӣ дар табобати комплекси ДҚ оқилона ва аз ҷиҳати патогенетикӣ асоснок буда, ба ҳаллу фасли баъзе масъалаҳо аз қабилӣ коҳиш додани вояи доруҳои зиддидиабетӣ, камтар шудани таъсироти фаръӣ, тақвият ёфтани ҳассосияти нишона-бофтаҳо ба инсулин, барангехта шудани равандҳои бозтавлидӣ дар β -ҳучайраҳои ғадуди зеримеъда, афзоиши муқовимати умумии ғайрмаҳсуси бадан мусоидат мекунад [Пашинский В.Г., 1991; Балаболкин М.И., 2005; Ишанкулова Б.А., 2011; Корсун В.Ф. ва ҳаммуаллифон, 2019; Ruban O. A., 2020].

Бо назардошти нуқтаҳои дар боло зикргардида, доруи зиддидиабетии гиёҳӣ таҳия карда шуд, ки ба таркиби он алафи чилбуғуми саҳроӣ, баргҳои лимӯгиёҳи дорӯӣ, решаҳои коснии маъмулӣ, решаҳои росани баландпоя, решаи қоқуи дорӯӣ дохил мешуданд [Флора Тадж. ССР, 1981; Ходжиматов М., 1989; Нуралиев Ю., 1989; Ишанкулова Б.А. ва ҳаммуаллифон, 2008].

Тибқи сарчашмаҳои илмӣ ҷузъҳои маҷмаагиёҳ дар таркибашон флавоноидҳо, полисахаридҳо, талхӣ ва дигар гурӯҳҳои моддаҳои фаъоли биологии (МФБ) дорои хосиятҳои гипогликемӣ, антиоксидантӣ, диуретикӣ ва иммунотропӣ буда, дар танзими равандҳои мубодилавӣ ҳангоми ДҚ иштирок мекунанд [Безчаснюк Е.М ва ҳаммуаллифон, 2015].

Дар тибби ғайрирасмӣ бештар аз 150 наъи гиёҳҳои дорои хосиятҳои пасткунандаи қанд маълуманд, вале номгӯи доруҳои зиддидиабетӣ дар асоси онҳо маҳдуд мебошад [Narhe S., 2018; Соколов С.Я., 2000].

Бинобар ин, таҳияи илман асосноки таркиб ва технологияи маҷмаагиёҳ барои табобати ДҚ вазифаи мубрам ба ҳисоб меравад.

Дарачаи омӯхта шудани проблема. Дар табобати комплекси беморони ДҚ, маҳсусан дар марҳилаҳои барвақтии беморӣ, аз ҷумла ҳангоми ДҚ ниҳонӣ доруҳои гиёҳдармониро ба таври васеъ истифода мекунанд [Соколов С.Я., 2000; Балаболкин М.И., 2002]. Бартарии онҳо дар захролудагии камтар, имкони истифодаи дуру дароз бидуни падидаҳои фаръии назаррас, микёси васеи фаъолнокии фармокологӣ, дастрасии иқтисодӣ ва содагии истеҳсол

мебошад [Ишанкулова Б.А.и соавт., 2011; Корсун В.Ф. ва ҳаммуаллифон, 2019].

Ҳамин тавр, проблемаи таҳқиқшаванда мубрам буда, ба густариши номгӯйи доруҳои гиёҳӣ барои табобати ДҚ равона шудааст.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоихаҳо) ва мавзӯҳои илмӣ.

Таҳқиқоти диссертатсионӣ ҳамчун ташаббус бо мақсади иҷрои Паёми Пешвои миллат Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон муҳтарам Эмомалӣ Раҳмон ба Маҷлиси Олии Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 22.12.2017 амалӣ гардидааст.

Тавсифи умумии таҳқиқот

Мақсади таҳқиқот. Таҳияи аз ҷиҳати илмӣ асосноки таркиб ва технологияи маҷмаагииёҳи доруи таъсири зиддидиабетӣ ва стандартикунонии он.

Вазифаҳои таҳқиқот. Дар ростои мақсади гузошташуда зарурати иҷро намудани **вазифаҳои зерин** ба миён омад:

1.Таҳлили сарчашмаҳои илмӣ ва маълумоти оморӣ дар бораи паҳншавӣ ва проблемаҳои тиббӣю иҷтимоии марбут бо ДҚ.

2.Таҳқиқи бозори фарматсевтии дорувориҳои пасткунандаи қанд дар Тоҷикистон.

3.Асосноккунии назариявӣ ва таҷрибавии таркиби маҷмаагииёҳи зиддидиабетӣ (МЗД) ва таҳқиқи хосиятҳои фармако-технологии шакли дору.

4.Гузaronидани таҳқиқоти физикию химиявӣ ва стандартикунонии маҷмаагииёҳи доруй.

5.Асосноккунии таҷрибавии технологияи ратсионалии шакли дору.

6.Муайян кардани нишондиҳандаҳои сифатии маҷмаагииёҳи доруй, муқаррар намудани шароити ниғаҳдорӣ ва муҳлати кошоямӣ.

7.Таҳқиқоти безарарии биологӣ ва фаъолнокии махсуси зиддидиабетии шакли доруи таҳияшуда.

8.Таҳия намудани лоихаи ҳуччатҳои меъёрии техникӣ ва лоихаҳои Дастури доруномавӣ (ДД) ва регламенти технологӣ (РТ).

Объекти таҳқиқот. Ашёи хоми растаниҳои доругӣ (АХРД) (алафи чилбуғуми саҳроӣ, баргҳои лимӯгииёҳ, бех ва решаи росани баландпоя, решаи коснии маъмулӣ ва решаи қоқуи доруй) ва ҷабидаҳои обии гиёҳҳои номбурда; таркибҳои таҷрибавию муқоисавии маҷмаагииёҳҳо ва ҷабидаҳои обии онҳо; МЗД ва ҷабидаҳои обии он; маълумоти Феҳристи давлатии маводи доруворӣ (МД) ва молҳои тиббӣ, ки барои истифода дар Ҷумҳурии Тоҷикистон иҷозат дода шудаанд.

Мавзӯи таҳқиқот. Таҳияи назариявӣю таҷрибавии асоснокшудаи таркиб ва технологияи воситаи растанигии комплексӣ дар шакли маҷмаагииёҳ барои истифода дар табобати ДҚ; омӯхтани хосиятҳои фармако-технологӣ ва биологии шакли дору; таҳия намудани лоихаи ДД ва асосноккунии меъёрҳои устувории дору; таҳияи РТ-и МЗД ва санҷиши он дар шароити саноатӣ, муқаррарсозии шароит ва муҳлатҳои нигоҳдорӣ, омӯзиши фаъолнокии махсуси антидиабетии шакли доруи таҳқиқшаванда.

Навгонии илмии таҳқиқот. Нахустин бор дар асоси натиҷаҳои пажӯҳишҳои фармако-технологӣ, физиکیю химиявӣ ва биологӣ таркиб ва таносуби оптималии ҷузъҳои МЗД иборат аз панҷ намуди растанӣ - алафи чилбуғуми саҳроӣ, баргҳои лимӯғиёҳи дорӯӣ, беҳ ва решаи росани баландпоя, решаи коснии маъмулӣ ва решаи коқуи дорӯӣ асоснок карда шудааст.

Бори аввал таъсири зиддидиабети шакли таҳияшудаи дору дар диабетитачрибавии аллоксан, инчунин таъсири антигипергликемии шакли дорӯӣ дар диабетит дексаметазонӣ омӯхта шуд. Нишон дода шудааст, ки шакли доруии таҳқиқшаванда қобилияти якбора паст кардани сатҳи глюкозаро дар хуни ҳайвоноти таҷрибавӣ дорад, ба барқароршавии дисфунксияи ғадуди зеримеъда мусоидат мекунад, рушди ДҚ-ро пешгирӣ мекунад.

Мо бори нахуст технологияи тайёр кардани МЗД-ро дар шароити саноатӣ таҳия намудем, ки аз панҷ зинаи пай дар пай иборат аст.

Бори аввал усули муайянкунии сифатӣ ва миқдории моддаҳои фаъол дар таркиби шакли доруи таҳияшуда пешниҳод карда шуданд.

Шароити муносиби нигоҳдории шакли дору, инчунин устувории он дар давоми мӯҳлати пешбинишудаи нигоҳдорӣ муқаррар карда шудааст.

Тавассути таҳқиқоти биологӣ безарар будани МЗД муайян карда шуд. Муқаррар карда шуд, ки МЗД таҳияшуда ба синфи VI захрнокӣ – моддаҳои нисбатан безарар ($LD_{50} > 15$ мл/кг) мансуб аст.

Навгонии таҳқиқот бо нахустпатенти Ҷумҳурии Тоҷикистон №ТJ1138 «Маҷмаағиёҳи зиддидиабетӣ» аз 22.02.2021 Ҳимоя гардидааст.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот аз омӯзиши хосиятҳои фармако-технологӣ ва физиکیю химиявии МЗД иборат буда, метавонад ҳамчун заминаи назариявӣ барои таҳияи доруҳои нави зиддидиабетит растанигӣ хизмат кунад.

Дар асоси таҳқиқоти комплекси фармако-технологӣ, физиکیю химиявӣ ва биологӣ таркиби МЗД асоснок ва технологияи он, нақшаи технологӣ, лоиҳаи РТ-и истеҳсоли МЗД таҳия карда шуд. Лоиҳаи ДД-и Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон -ВТ ва ҲИАҶТ 23-00-02-22 «Маҷмаағиёҳи зиддидиабетӣ» таҳия ва тасдиқ карда шуд. РТ истеҳсоли маҷмаағиёҳи зиддидиабетӣ дар заминаи ҶДММ «АПИТЕК - А» (санади санҷиши № 01/н аз 12.04.2021) ва ҶДММ «Тиб барои Шумо» (шаҳодатномаи санҷиш аз 05/05/2021) дар шароити истеҳсоли санҷида шуданд. Муқаррар карда шуд, ки технологияи таҳиягардида дар шароити саноатӣ пурра бозтавлид мешавад ва душворӣ пеш намеорад. Қисматҳои таҳқиқоти диссертсионӣ дар раванди таълимии кафедраи технологияи фармасевтии Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино ҳангоми омӯхтани бахши «Маҷмаағиёҳҳои доруворӣ» (санади татбиқ ба раванди таълим № 76 аз 05.07.2021) ва фармакогнозия ва ИИФ ҳангоми омӯзиши бахши «Ашӯи хоми растаниҳои доруги дорои полисахаридҳо» (санади татбиқ ба раванди таълим № 75 аз 07.05.2021) ворид карда шудаанд.

Нуктаҳои барои ҳимоя пешниҳодшаванда:

- натиҷаҳои таҳқиқи хосиятҳои фармако-технологии ҷузъҳои маҷмаагииёх;
- натиҷаҳои таҳқиқоти хосиятҳои физикию химиявии ҷузъҳои маҷмуъииёх;
- натиҷаҳои таҳияи таркиб ва технологияи МЗД;
- натиҷаҳои таҳқиқоти устувории МЗД;
- натиҷаҳои муайян кардани нишондиҳандаҳои сифатии маҷмаагииёх;
- натиҷаҳои таҳқиқоти безарарии биологӣ ва фаъолнокии хоси маҷмаагииёхи зиддидиабетӣ.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо

Дар ҷараёни корҳои таҷрибавӣ аз таҷҳизоти муосири сертификатсияшуда истифода гардид, ки дорои шаҳодатномаҳои амалкунандаи оид ба санҷиш мебошанд. Тавассути методҳои коркарди омӯрӣ такроршавандагӣ ва дурустии натиҷаҳои таҳқиқот муқаррар карда шуд, ки имкон медиҳад, ки онҳо боэътимод ҳисобида шаванд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ

Нуктаҳои илмии дар таҳқиқоти диссертатсионӣ дарҷгардида ба шиносномаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 14.04.01 – Технологияи тавлиди доруворӣ мувофиқат мекунад. Натиҷаҳои таҳқиқот ба соҳаи таҳқиқоти ихтисос тибқи бандҳои 1, 3, 4 шиносномаи ихтисоси «Технологияи тавлиди доруворӣ» мувофиқат мекунад.

Саҳми шахсии доктараби дарачаи илмӣ. Таҳқиқоти диссертатсионӣ кори илмии мустакил ва ҷамъбастшуда мебошад, ки ба таҳияи фарматсевтии таркиб ва технологияи илман асоснокшудаи маҷмаагииёхи дорои таъсири зиддидиабетӣ бахшида шудааст. Аз тарафи муаллифи диссертатсия ҷустуҷӯи иттилоотӣ аз рӯйи мавзӯи таҳқиқоти диссертатсионӣ ва таҳлили нахустманбаъҳо, танзими асарҳои илмии муосир оид ба масъалаҳои таҳқиқшаванда роҳандозӣ шудааст; маълумот дар бораи доруҳои растанигии зиддидиабетӣ ҷамъбаст гардидааст; таҳқиқоти физикию химиявии намунаҳои амсилавӣ иҷро шудааст; натиҷаҳои таҳқиқоти таҷрибавӣ танзиму таҳлил ва аз ҷиҳати омӯрӣ мавриди коркард қарор гирифтаанд; усулҳои таҳқиқоти микдорию сифатии шаклҳои дору таҳия карда шудаанд; РТ таҳия шудааст. Таҳияи усулҳои муайянкунии сифатӣ ва микдории моддаҳои фаъоли маҷмаагииёх дар заминаи кафедраи технологияи фарматсевтӣ ва фармакологияи ДМТ (ш. Душанбе), таҳқиқоти микробиологӣ дар заминаи кафедраи микробиология, иммунология ва вирусологияи ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино (ш. Душанбе), таҳқиқоти фармакологӣ дар заминаи кафедраи фармакология ва фармакологияи клиникӣ Донишқадаи тақмили ихтисоси мутахассисони фарматсияи Донишгоҳи миллии фарматсевтии Украина (ш. Харьков) гузаронида шуданд; таҳқиқоти физикию химиявӣ, фармако-технологӣ ва биологӣ шакли доруи таҳияшуда иҷро шудаанд. Натиҷаҳои бадастомадаи таҳқиқоти физикию химиявӣ, фармако-технологӣ ва биологӣ аз тарафи муаллифи диссертатсия мавриди таҳлил, танзим ва коркарди омӯрӣ қарор гирифтаанд.

Гузоштани мақсаду вазифаҳои таҳқиқот, инчунин муҳокимаи натиҷаҳо ва ҷамъбасти хулосаҳои таҳқиқоти диссертатсионӣ бо иштироки роҳбари илмӣ ва олимоне якҷо гузаронида шуданд, ки онҳо низ ҳаммуаллифони таълифоти илмӣ мебошанд. Аз таълифоти илмӣ дар ҳаммуаллифӣ мунташиршуда дар диссертатсия ҳамон нуктаҳои оварда шудаанд, ки натиҷаи таҳқиқоти шахсии муаллиф мебошанд. Саҳми шахсии муаллиф дар матни диссертатсия, инчунин дар рӯйхати интишороти нишон дода мешавад.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия

Натиҷаҳои таҳқиқот дар конференсияҳои ҷумҳуриявии илмӣ амалии бахшида ба “5500-солагии Саразми бостонӣ”, “700-солагии шоири барҷастаи тоҷик Камоли Хуҷандӣ” ва “Бистсолаи омӯзиш ва рушди фанҳои табиатшиносӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илму маориф (солҳои 2020-2040)” (Душанбе 20-27 апрели соли 2020); конгресси миллии Россия “Человек и лекарство” (2020); конференсияҳои ҷумҳуриявии илмӣ амалии бахшида ба 30-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон, 110-солагии Шоири халқии Тоҷикистон, Қаҳрамони Тоҷикистон Мирзо Турсунзода, 110-солагии Нависандаи халқии Тоҷикистон Сотим Улуғзода ва “Бистсолаи омӯзиш ва рушди фанҳои табиатшиносӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илму маориф (солҳои 2020-2040)” (Душанбе, 20-27 апрели соли 2021); конференсияи II байналмилалӣ илмӣ амалӣ дар мавзӯи “Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо” Бахшида ба 60-солагии кафедраи химияи органикӣ ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор Холиқов Ш.Х. (Душанбе, 14-15 майи соли 2021); конференсияи байналмилалӣ илмӣ амалӣ дар мавзӯи “Таҳқиқоти бунёдӣ ва амалӣ дар соҳаи технологияҳои фарматсевтӣ” (шаҳри Харков, 13 октябри соли 2021), конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ бахшида ба “Солҳои рушди саноат (солҳои 2022-2026)” ва “Бузурдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ” (20-27 апрели 2022), конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ амалӣ дар мавзӯи «Флораи Тоҷикистон – сарчашмаи таҳия ва татбиқи маводи доруворӣ» Душанбе -2022 мавриди муҳокима қарор гирифтаанд.

Тасвиби таҳқиқоти диссертатсионӣ дар маҷлиси Шӯрои олимони факултети фарматсевтии ДМТ (протоколи №01 аз 10.01.2023) баргузор шудааст.

Интишороти оид ба мавзӯи диссертатсия. Доир ба мавзӯи диссертатсия 13 мақолаи илмӣ, аз ҷумла 5 мақола дар маҷаллаҳои тақризшавандаи аз ҷониби Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон тавсияшуда, 8 фишурдаи маърузаҳо дар конференсияҳои илмӣ амалӣ ба ҷоп расида, як нахустпатенти Ҷумҳурии Тоҷикистон барои ихтироъ гирифта шуд.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия дар 181 саҳифаи ҷопи компютерӣ иншо гардида, аз муқаддима, тавсифи умумии таҳқиқот, шарҳи адабиёт, ҷор боби таҳқиқоти таҷрибавӣ, муҳокимаи натиҷаҳо, хулоса, рӯйхати адабиёт ва замимаҳо иборат аст. Диссертатсия бо 13 расм ва 52 ҷадвал иллюстратсия шудааст. Рӯйхати адабиёт 170 номгӯйро дар бар мегирад, ки аз ҷумла 31 номгӯй бо забонҳои хориҷианд.

Қисми асосии таҳқиқот

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Объекти таҳқиқот ашёи хоми растаниҳои доругии (АХРД) таркиби маҷмаағиёҳ -алафи чилбуғуми саҳроӣ, барғҳои лимӯғиёҳ, бех ва решаи росани баландпоя, решаи коснии маъмулӣ ва решаи қоқуи доруй мебошанд. АХРД барои тайёр кардани маҷмаағиёҳ аз дорухонаҳои шаҳри Душанбе ба даст оварда шуданд.

Ҳама маводи ёрирасон барои истифодаи тиббӣ иҷозатнома доранд ва ба талаботи санадҳои меъёри ҷавобгӯ мебошанд.

Муайянкунии сифатиро бо усули хроматографияи тунукқабат (ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография» ГФ XIII) бо истифодаи пластинкаҳои «Silicagel 60» F254 –и ширкати Merck дар системаи ҳалқунандаҳои этиласетат - кислотаи атсетати яхин - кислотаи формиат - об (100:11:11:26) (флавоноидҳо) ва «Сорбфил- ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (ТУ 4215-002-43636866-2007) дар системаи изопропанол - об (4:1) гузаронидем.

Зарфҳои ченакдори дараҷаи А, тарозӯи электронии OHAUS CORPORATION NItem PA214C (США), спектрофотометри «LEN DB – G100», маълумӣ элақҳои андозаи сурохиҳояшон 0,15 мм; 0,25 мм; 1 мм; 2 мм; 5 мм истифода шуданд.

Маҷмаағиёҳ аз рӯйи ДД «Сборы»-и нашри XI ДД, барориши 1, саҳ. 266 тайёр карда шудааст.

Таҳқиқоти биологӣ дар каламушҳои безоти ҳар ду чинси дар модели таҷрибавии диабетӣ қанд, ки аз таъсири аллаксан ва дексаметазон ба вучуд омадааст, гузаронда шуд.

Таҳлили омории натиҷаҳои санҷишҳои биологӣ ва муайянкунии миқдорӣ. Таҳқиқот мувофиқи талаботи ДД ФР XIII ОФС.1.1.0014.15 гузаронида шуд. Натиҷаҳои таҳқиқот бо усули оморий бо ҳисоб кардани арзишҳои миёна ва ҳатоғиҳои стандартӣ онҳо, инчунин арзишҳои максималӣ ва минималӣ коркард карда шуданд. Барои баҳодиҳии фарқиятҳои байнигурӯҳҳо, мувофиқи хусусияти тақсимот усулҳои параметрии таҳлил ва усулҳои ғайрипараметрии таҳлил истифода шуданд. Дараҷаи аҳамияти $p < 0,05$ қабул карда шуд.

Натиҷаҳои таҳқиқот. Таркиби ҷузъҳои маҷмуъиёҳ мо таҳияшуда бо назардошти этиология ва патогенези ДҚ интиҳоб карда шуда буд. Мо дар асоси ҷустуҷӯи иттилоотӣ ва маълумоти адабиёти соҳавӣ 5 намунаи АХРД - ро интиҳоб кардем: алафи чилбуғуми саҳроӣ, барғҳои лимӯғиёҳ, бех ва решаи росани баландпоя, решаи коснии маъмулӣ ва решаи қоқуи доруй.

Таносуби ҷузъҳо дар таркиби маҷмаағиёҳ ба таври таҷрибавӣ асоснок карда шуд. Барои интиҳоби таносуби ҷузъҳо панҷ намуна бо таносубҳои гуногуни АХРД -и таҳқиқшаванда омода карда шуд. Таносуби ҷузъҳои таркибӣ дар ҷадвали 1 оварда шудааст.

Чадвали 1 - Таносуби чузъҳои таркибӣ дар намунаҳои маҷмағиёҳ

Номгӯи ашёи хоми растаниҳои доруги	Таркиби маҷмағиёҳ (миқдори чузъҳо, г)				
	1	2	3	4	5
Алафи чилбуғуми саҳроӣ	20,0	25,0	20,0	10,0	35,0
Баргҳои лимӯғиёҳ	20,0	25,0	30,0	30,0	20,0
Бех ва решаи росани баландпоя	20,0	15,0	20,0	30,0	20,0
Решаҳои косии маъмулӣ	20,0	15,0	20,0	20,0	20,0
Решаи қоқуи доруй	20,0	20,0	10,0	10,0	5,0

Интихоби таносуби миқдори АХРД, ки ба таркиби маҷмағиёҳи таҳияшуда дохил мешаванд, аз рӯи миқдори моддаҳои истихроҷӣ, ки тавассути об ҷабида мешаванд, гузаронида шуд. Натиҷаҳои муайянкунии моддаҳои истихроҷӣ дар намунаҳои таҷрибавӣ дар чадвали 2 оварда шудаанд.

Чадвали 2 - Натиҷаҳои муайянкунии таркиби моддаҳои истихроҷӣ дар намунаҳои маҷмағиёҳ (n=5)

Намунаҳои маҷмағиёҳ	Миқдори моддаҳои истихроҷии бо об ҷабидашаванда, % (n = 10)
1	20,19±0,64
2	28,51 ±0,56
3	27,54±0,37
4	27,41±0,53
5	26,29±0,53

Тавре ки аз чадвали 2 дида мешавад, ҳадди аксари миқдори моддаҳои истихроҷӣ дар таркиби №2 мушоҳида мешавад, ки 28,51±0,56% мебошад. Дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти таҷрибавӣ намунаи №2 мавриди таҳқиқоти минбаъда қарор гирифт.

Сифати тайёр кардани маводи хоми гиёҳӣ тавассути бехтан (аз рӯи таркиби гранулометрӣ) баҳо дода шуд, ки ин тавсифи миқдории таркиби фраксионии омехтаи полидисперсии АХРД-и майдашуда мебошад. Ченаки маълуми он андозаи миёнаи баркашшудаи зарраҳо мебошад. Натиҷаҳои таҳқиқоти бехтани маҷмағиёҳ дар чадвали 3 оварда шудаанд.

Чадвали 3 - Таҳлили бехтани маҷмағиёҳи зиддидиабетӣ

Андозаи зарраҳои элак, мм	Андозаи миёнаи заррача дар элак (ди), мм	Таҳлили бехтани маводи хом			
		г	Δgi, %	Бақияи маҷмӯӣ, %	Гузариш аз ғирбол, %
10,00					
5,00	зиёда аз 5,00	3,70	3,70	3,70	96,30
2,00	2,75	10,30	10,30	10,70	89,70
1,00	1,50	45,90	45,90	53,65	46,38
0,25	0,34	26,20	26,20	81,92	18,08
0,15	0,20	12,50	12,50	86,90	13,10
Боқимонда	камтар аз 0,15	1,4	1,4	98,60	0,5

Андозаи миёнабаркашшудаи ҳиссаҳо бо формулаи Козени муайян карда мешавад:
$$\frac{100}{d_{\text{миёна}}} = \sum \frac{\Delta g_i}{d_i}$$

ки дар он ҷо: Δg_i миқдори пораҳои мавод бо қутри d_i , %.

$$\frac{100}{d_{\text{миёна}}} = \frac{3,7}{7,5} + \frac{10,30}{2,75} + \frac{45,9}{1,5} + \frac{26,20}{0,34} + \frac{12,50}{0,2} = 174,38$$

$$d_{\text{миёна}} = 0,57.$$

Талафот (гарду чанг), ки 0,5% -ро ташкил дод, метавон ба ҳиссаи заррачаҳои хурдтар аз 0,15 мм нисбат дод.

Тавре ки аз ҷадвали 3 дида мешавад, маҷмаагии таркиби полидисперсӣ дошта, тақрибан 90% онро заррачаҳои андозаашон 1,5—0,15 мм ташкил медиҳанд. Чунин фарқият бо тафовути назаррас дар сохти анатомияи гистологии АХРД-и истифодашаванда маънидод мешавад.

Мо барои таҳияи технологияи ба даст овардани МЗД ченакҳои асосии технологияи маҷмаагии таҳқиқ намудем, ки ҳисобкуниҳои онҳо барои интиҳоби усул ва шароити гузаронидани раванди ҷабиши обӣ заруранд. Натиҷаҳои таҳқиқоти ченакҳои асосии технологияи маҷмаагии дар ҷадвали 4 нишон дода шудаанд.

Ҷадвали 4 - Ченакҳои асосии фармако-технологии маҷмаагии зидди диабетӣ (n=5)

Номгӯи ченаки технологӣ ва нишондиҳии он	Воҳидҳои ченак	Натиҷаҳои муайянкунӣ
Рутубат (р)	%	10,42±0,37
Вазни хос (вх)	г/см ³	1,4116±0,01
Вазни ҳаҷмӣ (вх)	г/см ³	0,65±0,01
Вазни тӯдай (вт)	г/см ³	0,25±0,01
Ковокшавии маводи хом (кмх)	-	0,54±0,01
Ковокии қабат (кқ)	-	0,62±0,01
Ҳаҷми қабати озод (V)	-	0,23±0,01
Андозаи миёнаи заррачаҳо	мм	0,57
Ҷоришавӣ	сон/100,0 г	61,79±2,40
Кунҷи қачии табиӣ	дараҷа.	35,5±0,80
Зариби ҷабидашавии об (Зҷ)	-	2,91±0,16

Тавре ки аз ҷадвали 4 дида мешавад, ченакҳои асосии фармако-технологии МЗД, ки барои раванди истихроҷи хангоми таҳияи технологияи ба даст овардани ҷабидаи обии МЗД муҳиманд ва инчунин имкон медиҳанд, усули муносиби истихроҷи моддаҳои фаъоли биологӣ МФБ аз МЗД пешгӯӣ карда шаванд, ба меъёрҳои муқарраршуда мувофиқат мекунанд. МЗД-и мавриди таҳқиқ омехтаи якҷинса буда, маводи хом хангоми омехтакунӣ ва нигоҳдорӣ хосиятҳои технологияи худро тағйир намедиҳад.

Азбаски интиқоли МФБ аз ҳуҷайраҳои АХРД тавассути истихроҷ сурат мегирад, таҳқиқоти таъсири омилҳои гуногуни фармасевтӣ ба баромади моддаҳои экстрактивӣ ва боқимондаи хушки ҷабдаи обии маҷмаагии мувофиқи мақсад мебошад.

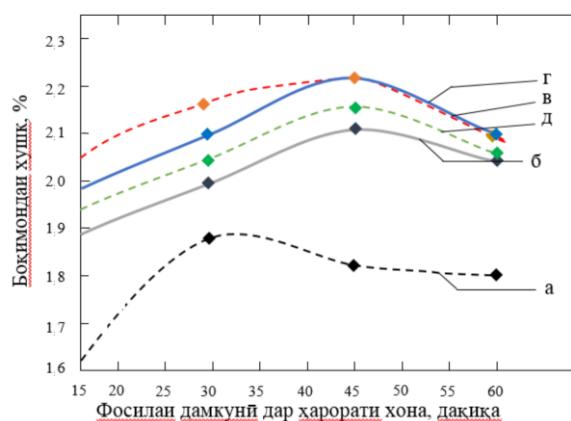
Дар доираи таҳқиқот нақшаи таҷриба бо назардошти се омилҳои фармасевтӣ тартиб дода шуд: дараҷаи майдакунии АХРД (2-3 мм, 3-4 мм ва 4-5 мм), вақти нигоҳдорӣ дар ваннаи обӣ (аз 2 то 28 дақиқа, фосила 6,5 дақиқа) ва вақти нигоҳдорӣ дар ҳарорати хона (аз 15 то 60 дақиқа, фосила - 15 дақиқа).

Вобаста ба ченакҳои фармако-технологии истихроҷ бо силсилаи гуногуни ҷабдаҳои обии МЗД ба даст омад, ки барои онҳо аз рӯи натиҷаҳо миқдори боқимондаи хушк муайян карда шуд. Вобастагии боқимондаи хушки ҷабдаи обии маҷмаагии аз вақти гармкунии барои се намунаи маҷмаагии бо дараҷаҳои гуногуни майдакунии (2-3 мм, 3-4 мм ва 4-5 мм) муайян карда шуд. Натиҷаҳо дар расми 1 нишон дода шудаанд.

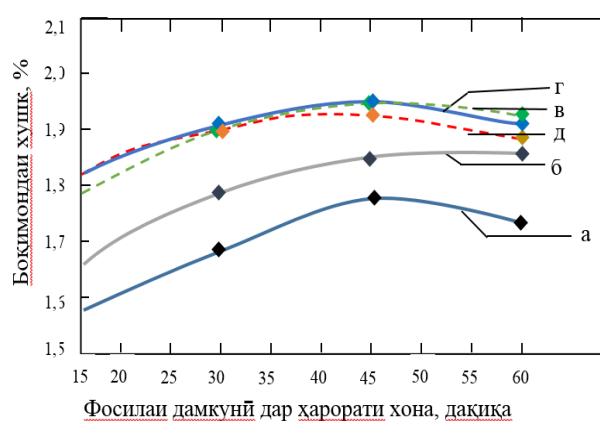
Таҳлили маълумоти дар расми 1-А овардашуда нишон медиҳад, ки дар намунаҳои ҷабдаҳои обии маҷмаагии бо дараҷаи резакунии АХРД ба андозаи 2-3 мм аз ин боқимондаи хушк (ба миқдори 1,92-2,25%) аз вақти хунуккунӣ пас аз гарм кардани ваннаи обӣ ба муддати 8,5 - 28 дақиқа вобастагии мушобех доранд.

Манзараи шабех дар расми 1 - Б ба мушоҳида мерасад, ки дар он дар намунаҳои маҷмаагии бо андозаи заррачаҳои 3-4 мм, қиматҳои боқимондаи хушк аз вақти нигоҳдорӣ дар ҳарорати хонагӣ барои ҳама қачхатаҳо (а-д), афзоиши муҳлати муносиби гармкунии дар ваннаи оби ҷӯшон мушоҳида шуд - 8,5-28 дақ; вақти хунуккунӣ - камшавии нисбии боқимондаҳои хушк нисбат ба силсилаи қаблӣ: 1,76-1,8% ба мушоҳида расид. Баландтарин қиматҳои боқимондаи хушк дар ҳаҷми қач (в,г) 1,95% сабт шудаанд.

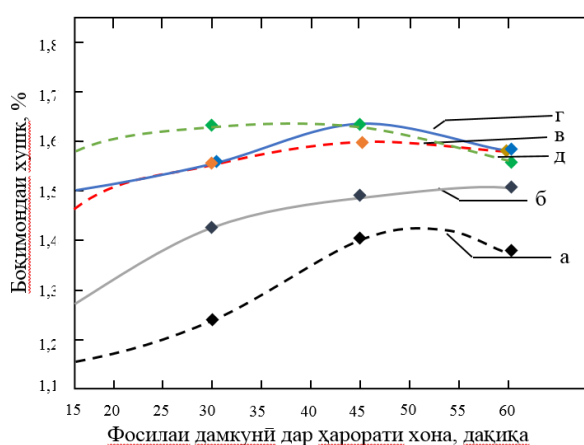
Вобастагии боқимондаи хушки ҷабдаи обии маҷмаагии аз речаҳои нигоҳдорӣ ҳангоми 4-5 мм будани қутри заррачаҳо дар расми 1-Б нишон дода шудааст. Тавре ки аз расми 1-В дида мешавад, дар сурати 4-5 мм будани андозаи заррачаҳо андаке камшавии боқимондаи хушк мушоҳида мешавад ва ченаки таҳқиқшаванда аз 1,29 то 1,58% ташкил медиҳад.



А



Б

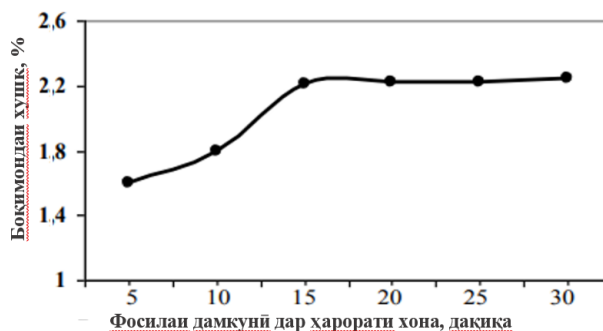


В

Расми 1. Графикҳои вобастагии боқимондаи хушки ҷабдаи обӣ аз речаҳои вақт барои фраксияҳои андозаи заррачаҳои гуногун: а - 2; б - 8,5; в - 15; г - 21,5; д - 28 - вақти нигоҳдорӣ дар ваннаи обӣ, дақиқа; А - фраксияи 2-3 мм; Б - фраксияи 3-4 мм; В - фраксияи 4-5 мм.

Аз рӯйи натиҷаҳои таҳқиқоти таъсири омилҳои гуногуни фарматсевтӣ ба ҳосилшавии ҷабдаҳои обии маҷмаагии маълум шуд, ки қимати ҳадди аксари боқимондаи хушк дар ду фраксия бо дараҷаи майдакунии заррачаҳои АХРД ба андозаи 2-3 мм, инчунин 3-4 мм. ба даст меояд. Аз рӯйи натиҷаи таҷриба ин ду фраксия (андозаи зарраҳо 2—4 мм) муттаҳид карда шуд. Ҳангоми муайян кардани речаи гирифтани ҷабдаи обӣ оптималӣ будани вақти меъёри тайёркунӣ, ки ба талаботи имрӯзаи фармакопея посухгӯ мебошад (15 дақиқаи нигоҳдорӣ дар ваннаи обӣ ва 45 дақиқаи хунуккунӣ), ба таври таҷрибавӣ тасдиқ карда шуд.

Инчунин, дар вақти таҳия намудани речаи гирифтани ҷабдаи обӣ аз МЗД ҳангоми рехтани оби ҷӯшон таъсиррасонии омилҳои технологӣ ба сифати ҷабдаи обӣ омӯхта шуд. Натиҷаҳои ин таҳқиқоти таҷрибавӣ ба мо имкон медиханд, ба хулоса оем, ки дар хона ҷабдаи обии МЗД-ро тайёр кардан мумкин аст. Ба болои маҷмаагии таҳқиқшуда бо андозаи заррачаҳои 2-4 мм дар таносуби 1:10 бо назардошти зарби ҷабдашавии об оби ҷӯшон рехта мешавад. Дар ҳарорати хонагӣ аз 5 то 30 дақиқа бо фосилаи 5 дақиқагӣ (5 дақиқа, 10 дақиқа, 15 дақиқа, 20 дақиқа, 25 дақиқа, 30 дақиқа) нигоҳ дошта мешавад. Натиҷаҳои амал ба таври графикӣ дар расми 2 оварда шудаанд. Дар фосилаи вақти нигоҳдории маҷмаагии то 15 дақиқа болоравии қимати миқдори боқимондаи хушк аз ҷабдаҳои обӣ аз 1,46 то 2,21% мушоҳида мешавад. Ҳангоми нигоҳдории тӯлонӣ, фарқияти назаррас дар нишондиҳандаи таҳқиқшаванда ба назар намерасид, ки ғайримаксаднок будани афзоиши вақти нигоҳдориро нишон медиҳад. Аз ин рӯ, дар асоси натиҷаҳои бадастомада ратсионалӣ будани ҷабдаҳои обии аз МЗД гирифташуда бо роҳи илова кардани оби ҷӯшон ва нигоҳдорӣ дар муддати 15 дақиқа дар хона муқаррар карда шуд.



Расми 2. Графики вобастагии боқимондаи хушки ҷабидаҳои оби маҷмаагӣ аз вақти нигоҳдорӣ ҳангоми рехтани оби ҷӯшон

Таҳқиқоти минбаъдаи мо ба таҳияи технологияи истеҳсоли МЗД дар шароити саноатӣ нигаронида шуда буд, ки аз панҷ зинаи пайдарпай иборат аст: I-баррасии АХРД, II-майдакунии маводи хом, III-бехтани маводи хом, IV-омехтакунии маводи хом, V- бастабандии маҷмаагӣ дар қуттиҳо бо ҳалтаҳои дарунӣ.

Нишондиҳандаҳои сифатии МЗД муайян карда шуданд - намуди зоҳирӣ (омехтаи порчаҳои гуногуншакли дорои ранги хокистарию-сабз, бо бӯии тез ва матбуъ, мазаи тунд, хос), талафоти вазн ҳангоми хушккунӣ (на бештар аз 12%), моддаҳои, ки бо об истихроҷ мешаванд (на камтар аз 20%), рутубат (на бештар аз 10,42%), дараҷаи майдашавӣ (аз 0,18 мм то 10 мм), хокистари умумӣ (на бештар аз 10%), хокистари дар маҳлули 10% кислотаи хлорид ҳалнашаванда (на бештар аз 2,5%), мазмуни металлҳои вазнин (на камтар 0,01%).

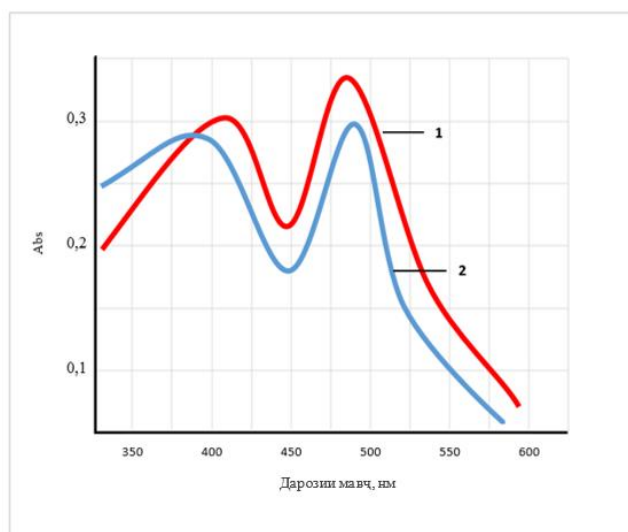
Флавоноидҳо (дар таркиби алафи чилбуғуми саҳроӣ ва баргҳои лимӯгӣ) тавассути усули хроматографияи тунукҷабатт (ХТҚ) дар пластинкаҳои «Silicagel 60» (Merck) андозаи 8x10 см аз рӯи тавсифи минтақаҳои ҳоси флуорестсентӣ муайян карда шуданд, ки дар сатҳи минтақаҳои мувофиқи маҳлули намунаҳои меъерии квертсетин, гиперозид ва лютеолин қайд карда шуданд. Пас аз коркарди лавҳаҳои хроматографӣ ва муоина дар зери нури ултрабунафш 3 минтақаи адсорбсияи зардранг бо R_f -0,68 (гиперозид); R_f -0,12 (квертсетин); R_f -0,42 (лютеолин) ба мушоҳида расид.

Муайянкунии сифатии инулин ва фруктоза (дар таркиби бех ва решаҳои росани баландпоя, решаҳои коснии маъмулӣ ва решаи қоқуи доруй тавассути ХТҚ гузаронида шуд. Хроматографиякунонӣ дар пластинкаҳои «Сорбфил - ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (ТУ 4215-002-43636866-2007) дар системаи ҳалқунандаҳои изопропанол-об (4:1) гузаронида шуд. Бо маҳлули детекторӣ - маҳлули спиртии 20%-и тимол ва кислотаи сулфат (усули тавсифнамудаи Д.А. Шматков) - минтақаҳои адсорбсияи сурху норанҷӣ бо R_f 0,62, мувофиқ ба инулин ва R_f 0,66, мувофиқ ба фруктоза муайян карда шуданд.

Барои муайянкунии миқдори маҷмӯи флавоноидҳо дар маҷмӯгӣ, аз рӯи бозҳисоб бо гиперозид, мо усули спектрофотометриро дар минтақаи намоёни спектр дар дарозии мавҷи 425 нм аз рӯи усули дар Фармакопеяи

Аврупо тавсифшуда (монографияи Calendula flower) истифода намудем. Барои ҳисоб кардани микдори флавоноидҳо нишондиҳандаи ҳоси ҷабидани комплекси гиперозид бо хлориди алюминий дар дарозии мавҷи 425 нм истифода гардид. Барои арзёбии усули таҳлилии таҳияшуда як силсила андозагириҳои мувозӣ ва коркарди омории натиҷаҳо гузаронида шуданд. Қимати миёнаи тамаркузи флавоноидҳо дар таркиби МЗД 0,4425%-ро ташкил дод, ҳатогии нисбии муайянкунӣ $\pm 1,2\%$ мебошад.

Барои ҳисоб кардани таркиби фруктозанҳо ва фруктоза, мо суръати ҳоси ҷабиши маҳсулоти реаксияи таъсири мутақобилаи инулин бо резортсинолро дар муҳити туршӣ истифода бурдем. Ҳангоми гирифтани спектри ҷабиши маҳсулоти реаксияи таъсири мутақобилаи намунаи стандартии инулин ва обафшураи маҷмаагии зиддидиабетӣ бо резортсин дар муҳити туршӣ дар спектрофотометри сабткунандаи LEN DB - G100 дар кюветаи қабати 10 мм, муайян карда шуд, ки спектр дар дарозии мавҷҳои 420 ва 483 нм ду ҳадди аксари ҷабидан дорад. Нишон дода шуд, ки ҳадди аксари спектрҳои азхудкунии инулин ва истихроҷи обии МЗД мувофиқ меоянд (расми 2).



Расми 2. Спектрҳои ҷабиши маҳсулоти реаксияи маҳлули инулини обафшураи маҷмаагии зиддидиабетӣ бо резортсин дар муҳити туршӣ;

1 – намунаи меъёрии маҳлули инулин; 2 - истихроҷи об аз МЗД.

Санҷиши усули муайянкунии маҷмааи фруктозанҳо ва фруктоза тақроршавандагии онро тасдиқ кард. Дақиқӣ дар маҷмаагии маълумот дар ҷадвали 5 оварда шудаанд.

Ҷадвали 5 - Тавсифи ченакшиносии методи муайянкунии микдории фруктозанҳо ва фруктоза дар маҷмаагии зиддидиабетӣ

f	\bar{X} , г	Sx	P, %	T(p,f)	Δx	A \pm %
4	4,07	0,09	95	2,78	0,31	7,61

Тавре ки аз ҷадвали 5 дида мешавад, ҳатогии алоҳидаи муайянкунӣ ҳангоми эҳтимолияти боварибахши 0,95 аз $\pm 7,61\%$ баланд набуд.

Чадвали 6 - Миқдори маҷмӯаи фруктозанҳо ва фруктоза дар маҷмаагии ҳи зиддидиабетӣ

Намунаи маҷмаагии ҳи	Зичии оптикӣ маҳлул	Миқдори маҷмӯи фруктозанҳо ва фруктоза аз рӯи ҳисобкунӣ ба инулин, %
1	0,396	4,35
2	0,381	4,27
3	0,346	3,78
4	0,341	3,72
5	0,384	4,24

Тавре ки аз чадвали 6 дида мешавад, 5 намунаи МЗД таҳлил карда шудааст. Миқдори маҷмӯи фруктозанҳо ва фруктоза аз рӯи ҳисобкунӣ ба инулин дар маҷмаагии ҳи аз 3,72 то 4,35% тағйир меёбад.

Дар маҷмаагии ҳи инчунин 19 макро- ва микроэлементҳо ошкор шудаанд. Макроэлементҳои ҳаммонандшудаи дар маҷмаагии ҳи муайяншударо бо тартиби камшавии ҳиссаи онҳо ба таври зерин ҷойгир кардан мумкин аст: $K > Ca > Mg > P > Na > Cr$. Ин нишондиҳанда ба мо имкон медиҳад, ки обафшураи маҷмаагии ҳи зиддидиабетиро ҳамчун воситаи ояндадор барои табобати диабетӣ қанд баррасӣ кунем.

Устувории шакли доруии омӯхташуда таҳқиқ карда шуд. Намунаҳои МЗД-ро ба андозаи 100,0 г дар бастаҳо бо халтаи полиэтиленӣ дарунӣ дар ҳарорати ҳона барои 2 сол нигоҳдорӣ шуда, дар ҳар 3 моҳ як маротиба таҳқиқи сифатӣ ва миқдории моддаҳои фаъоли биологӣ таркиби МЗД гузаронида шуданд. Натиҷаҳо устувории маҷмаагии ҳи зиддидиабетии таҳияшударо дар муддати 2 сол нишон медиҳанд, дар сурате ки бастаи муқарраршуда дар ҷойи сард ва хушк нигоҳ дошта шаванд.

Омӯзиши безарарии биологӣ ва фаъолнокии ҳоси МЗД дар заминаи кафедраи фармакология ва фармакологияи клиникӣ Донишкадаи тақмили ихтисоси мутахассисони фарматсияи Донишгоҳи миллии фарматсевтии Украина (ш. Харков) гузаронида шуд.

Таҳқиқоти биологӣ безарар будани МЗД-ро муайян ва исбот карданд. Муқаррар карда шудааст, ки тибқи таснифи моддаҳои МЗД ба синфи VI захрнокӣ - моддаҳои нисбатан безарар ($LD_{50} > 15$ мл/кг) мансуб аст.

Модели таҷрибавии ДҚ-ро бо роҳи дохилсифокӣ ворид кардани аллоксан (5% маҳлул ба ҳисоби 100 мг ба як кг вазни бадани ҳайвонот дар маҳлули 0,9% хлориди натрий) сохта шудааст. Таҷрибаҳо бо каламушҳои безоти ҳар ду ҷинс бо вазни 180—220 грамм гузаронда шуданд. Пеш аз ворид кардани аллоксан дар вояи нишондодашуда ҳамаи ҳайвонот дар речаи 14-соатаи гуруснагӣ ва беоб нигоҳ дошта мешуданд. Ҳамаи ҳайвонот ба ҷор гурӯҳ тақсим карда шуданд: гурӯҳи якум ($n=10$) - каламушҳои солим, ки ба онҳо оби тоза бо ҳисоби 5 мл/кг вазн ворид карда шуданд. Гурӯҳи дуюм ($n=10$) - ҳайвонҳои назоратӣ, ки маҳлули аллоксан гирифтанд. Гуруҳи сеюм ($n=10$) - ҳайвонҳои таҷрибавии гирифтори диабетӣ аллоксан, ки ба онҳо ҷабидаи оби МЗД тавассути зонд ба вояи 5 мл/кг вазни ҳайвонот дар як рӯз 2 бор дар

давоми 6 рӯз пеш аз ворид кардани аллоксан ва 4 рӯзи дигар - пас аз аллоксан ворид карда шуданд. Ба ҳайвоноти гирифтори диабет аллоксани гурӯҳи чорум (n=10) ҷабидаи обии маҷмағиёҳи зиддидиабетии васеъ истифодашавандаи «Арфазетин» (истеҳсоли ҚСП «Лектравы», Украина) ба вояи 5 мл/кг вазни бадан бо як нақшаи шабеҳ ворид карда шуд.

Натиҷаҳои омӯзиши фаъолияти зиддидиабетии ҷабидаи обии таҳқиқшудаи МЗД ва доруи муқоисавӣ - «Арфазетин» ҳангоми диабет аллоксан дар каламушҳо оварда шудаанд (ҷадвали 6).

Ҷадвали 6 - Натиҷаҳои таҳқиқоти фаъолнокии зиддидиабетии истихроҷи обии МЗД ва маҷмағиёҳи «Арфазетин» ҳангоми диабет аллоксанӣ дар каламушҳо (M ± m)

Гурӯҳҳои ҳайвонот / вояи дору	Сатҳи тамаркузи глюкоза дар зардоби хун, ммоль/л		
	Маълумоти ибтидоӣ	шабонарӯзи 7	шабонарӯзи 14
Ҳайвоноти солим: оби тоза, 5 мл/кг	4,4±0,03 100%	4,2±0,02	4,1±0,03
Назорат (диабет): аллоксан, 150 мг/кг	4,5±0,02	14,5±0,03*	11,5±0,03*
Диабет +ҷабидаи обии МЗД, 5 мл/кг	4,6±0,03	7,2±0,03*.#	6,2±0,03*.#
Истихроҷи обии маҷмағиёҳи «Арфазетин», 5 мл / кг	4,4±0,03	9,12±0,04*.#	8,5±0,01*.#

Эзоҳ: * - дар робита ба маълумоти ибтидоӣ боэътимод аст, p < 0,05;

- дар робита ба маълумоти гурӯҳи назоратӣ (диабети қанд) боэътимод аст, p<0,05.

Чунон ки аз ҷадвали 6 дида мешавад, дар гурӯҳи ҳайвоноте, ки ҷабидаи обии МЗД гирифтанд, сатҳи глюкоза дар шабонарӯзи 7-ум 7,2±0,03 ммоль/л ва дар шабонарӯзи 14 –ум 6,2±0,03 ммоль/л-ро ташкил дод, ки дар муқоиса бо ҳайвоноти солим баландтар ва аз гурӯҳи назоратӣ (аллоксан) боэътимод пасттар буд. Дар гурӯҳи ҳайвоноте, ки афшураи обии доруи муқоисашаванда маҷмағиёҳи “Арфазетин”-ро гирифтаанд, сатҳи глюкоза дар рӯзҳои 7 ва 14, мутаносибан 9,12±0,04 ммоль/л ва 8,5±0,03 ммоль/л –ро ташкил дод, ки ин ҳам боэътимод нисбат ба ҳайвоноти солим болотар ва аз гурӯҳи назоратӣ (аллоксан) камтар буд.

Фаъолнокии виҷаи мушаххаси МЗД дар вояи 4 мг/кг дар модели таҷрибавии диабет дексаметазонии каламушҳо низ омӯхта шудааст. Дар натиҷаи таҳқиқот муқаррар гардидаст, ки МЗД таъсири зидди гипергликемикӣ зоҳир намуда, сатҳи глюкозаро дар хун коҳиш медиҳад ва қобилияти барқарор кардани функсияи вайроншудаи ғадуди зери меъдари дар ҳайвоноти таҷрибавӣ ҷиҳати пешгирии рушди ДҚ дорад.

Хулоса

Натиҷаҳои асосии илмӣ диссертатсия

1. Таҳлил ва ба низом даровардани маълумоти адабиёти соҳавӣ оид ба паҳншавии ДҚ дар ҷаҳон аз рӯйи сатҳи рушди иҷтимоию иқтисодии кишварҳо, аломати гендерӣ ва синну сол анҷом дода шуд. Муқаррар гардид, ки таҳияи доруҳои босамар ва аз лиҳози иқтисоди дастраси зиддидиабетӣ ҳамчун масъалаи мубрами фарматсия боқӣ мемонад [1-А,12-А,13-А].

2. Бозори доруҳои гипогликемӣ дар Тоҷикистон аз рӯйи кишварҳои истеҳсолкунанда, шаклҳои доруй, гурӯҳҳои фармакотерапевтӣ таҳқиқ гардида, вобастаги он аз воридотии муайян карда шудааст [6-А,8-А,11-А].

3. Дар асоси маълумоти назариявӣ ва таҷрибавӣ таркиби оптималии маҷмаагиёҳ асоснок карда шуд, ки аз *Melissa officinalis* L. - 25%, *Equisetum arvense* L. - 25%, *Inula helenium* L. - 15%, *Cichorium intybus* L. - 15%, *Taraxacum officinale* L. - 20% иборат аст. Дар асоси таҳқиқоти фармако-технологӣ таъсири дараҷаи майдакунии АХРД ва речаҳои нигоҳдорӣ ба миқдори боқимондаи хушки обафшураҳо муқаррар карда шуд [1-А,2-А].

4. Таҳқиқоти физикуи химиявӣ МЗД гузаронида шуд ва муайян гардид, ки гурӯҳҳои асосии моддаҳои фаъоли биологиро дар таркиби он флавоноидҳо ва полисахаридҳо ташкил медиҳанд, ки миқдори онҳо мутаносибан 0,4425% ва 4,89%-ро ташкил медиҳад. Нишондиҳандаҳои стандарткунонии МЗД пешниҳод карда шудаанд [7-А].

5. Дар асоси таҳқиқоти фармакотехнологӣ речаҳои ратсионалии ҳосил кардани ҷабидаҳои обии маҷмаагиёҳ муқаррар карда шудаанд, ки ба талаботи фармакопея муҳолифат намекунанд. Нақшаи технологии ба даст овардани маҷмаагиёҳ тартиб дода шудааст [2-А].

6. Дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти таҷрибавӣ нишондиҳандаҳои сифатии МЗД муайян карда шуданд, ки аз намуди зоҳирӣ (омехтаи порчаҳои гуногуншакли дорой ранги хокистарранг-сабзмонанд, бо бӯйи тез ва матбуъ, мазаи тунд, хос), талафшавии вазн ҳангоми хушк кардан (на бештар аз 12%), моддаҳои бо об истихроҷшаванда (на камтар аз 20%), рутубат (на бештар аз 10,42%), дараҷаи майдашавӣ (аз 0,18 мм то 10 мм), хокистари умумӣ (на бештар аз 10%) %, хокистари дар маҳлули 10% кислотаи хлорид ҳалнашаванда (на бештар аз 2,5%), мазмуни металлҳои вазнин (на камтар 0,01%), мӯҳлати кушоямӣ (на камтар 2 сол) иборатанд [2-А,7-А,9-А].

7. Безарарии биологӣ ва фаъолнокии ҳоси зиддидиабетии маҷмаагиёҳ омӯхта шуд. Муайян карда шуд, ки шакли доруи таҳияшуда ба синфи VI захрнокӣ - моддаҳои нисбатан безарар ($LD_{50} > 15$ мл/кг) тааллуқ дорад. Фаъолнокии МЗД дар моделҳои таҷрибавии диабетии аллаксанӣ ва дексаметазонӣ таҳқиқ шуданд. Муқаррар гардид, ки ҷабидаи обии маҷмаагиёҳ таъсири гипогликемӣ дорад ва дар вояҳои 5 ва 10 мг/кг, ба андозаи 12,19 ва 15,30% самаранокии он нисбат ба доруи муқоисавӣ зиёд аст [3-А,4-А,5-А,10-А,14-А].

8. Дар асоси таҳқиқоти физикуи химиявӣ, фармако-технологӣ, биофарматсевтӣ ва биологӣ ДД «Маҷмаагиёҳи зиддидиабетӣ» (МФ ВТ ва

ҲИАҚТ 23-00-02-22), инчунин РТ таҳия карда шуд. ки санчиши он дар шароити саноатӣ тақроршавандагии онро нишон дод [3-А,4-А,5-А,7-А,10-А,14].

Тавсияҳо барои истифодаи амалии натиҷаҳо

Шакли доруӣ дар намуди маҷмаагии зиддидиабетӣ метавонад ҳамчун дору ба қайд гирифта шавад ва технологияи таҳияшудаи маҷмаагии барои истехсолкунандагони дору аз АХРД қолиб мебошад. Натиҷаҳои аз таҳқиқот бадастомада дар раванди таълими фанҳои технологияи фарматсевтӣ, фармакология, фармакогнозия, химияи фарматсевтӣ истифода мешаванд. Натиҷаҳои таҳқиқоти физикуи химиявӣ ба лоиҳаи ДД МЗД ворид карда шудаанд.

Рӯйхати интишороти довталаб оид ба мавзӯи диссертатсия

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

[1-А]. Раҳимова, М. Х. Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Раҳимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак. //Наука и инновация ISSN2312-3648 №3 2019. С.76-80.

[2-А]. Раҳимова, М. Х. Изучение фармако – технологических параметров некоторых растений флоры Таджикистана, обладающих антидиабетической активностью [Текст] / М.Х. Раҳимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак //Наука и инновация ISSN2312-3648 №3 2019. С.51-55.

[3-А]. Раҳимова, М. Х. Разработка и экспериментальное исследование эффективности нового антидиабетического сбора на модели аллоксанового диабета у крыс [Текст] / М.Х. Раҳимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак, О. Я. Мищенко // Наука и инновация ISSN2312-3648 2020 №4. С.125-130.

[4-А]. Раҳимова, М. Х. Исследование биологической безвредности нового антидиабетического сбора [Текст]/ М.Х. Раҳимова, // Наука и инновация ISSN2312-3648 2021. № 1. С.18-23.

[5-А]. Раҳимова, М. Х. Исследование специфической активности антидиабетического сбора на моделях дексаметазонового диабета [Текст] / М. Х. Раҳимова, С.М. Мусозода, И. Ф. Раҳимов, М. М. Зарипова// Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана том XII, №2, 2022 С. 109-115.

Мақолаҳо ва тезисҳо дар маҷмӯаҳои конференсияҳо

[6-А]. Раҳимова, М. Х. Анализ рынка лекарственных средств, применяемых в терапии сахарного диабета в Таджикистане [Текст]/ М. Х. Раҳимова, С.М. Мусозода // республиканской научно-теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Саразма», «700-летию выдающего таджикского поэта Камола Худжанди» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (20-27 апреля 2020 года) С. 214.

[7-А]. Раҳимова, М. Х. Фитохимический анализ корней девясила высокого, одуванчика обыкновенного и цикория обыкновенного с целью применения в комплексной терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Раҳимова, С.М. Мусозода, А.Д. Юсуфзода //XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – Москва (6-9 апреля 2020) С.69.

[8-А]. Рахимова, М. Х. Анализ ассортимента сахароснижающих лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Республики Таджикистан [Текст] / М.Х. Рахимова, С. М. Мусозода, О. С. Шпичак. //ISSN 0367-3057, Фармацевтический журнал, 2021, Т. 76. № 2. С. 3-10.

[9-А]. Рахимова, М. Х. Определение макро- и микроэлементного состава лекарственного сбора антидиабетической активности [Текст] /М.Х. Рахимова, С. М. Мусозода, //Республиканской научно- теоретической конференции, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, 110-летию со дня рождения Народного поэта Таджикистана, Героя Таджикистана Мирзо Турсунзаде, 110 - летию со дня рождения Народного писателя Таджикистана Сотима Улугзода и «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (20-27 апреля 2021 года) С.188.

[10-А]. Рахимова, М. Х. Изучение хронической токсичности нового антидиабетического сбора [Текст] // II международной научно-практической конференции на тему «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвященная 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Холикова Ширинбека Халиковича (14-15 мая 2021г.) С. 356 – 358.

[11-А]. Рахимова, М.Х. Характеристика сахароснижающих лекарственных средств на фармацевтическом рынке Таджикистана [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Материалы и международная научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в фармацевтической технологии» 13 октября 2021 г. Харьков. С. 161-163.

[12-А]. Рахимова, М.Х. Корни цикория обыкновенного и одуванчика лекарственного, произрастающего в Таджикистане как перспективные фитопрепараты в терапии сахарного диабета [Текст]/ М.Х. Рахимова, Ш.Ш. Лукманова, И.Ф. Рахимов, С.М. Мусозода // Материалы республиканской научно-теоретической конференции преподавателей, сотрудников НИИ ТНУ посвящённой «Годам развития промышленности (2022-2026)» и «Чествованию Мавлоно Джалолиддина Балхи» (20-27 апреля 2022 г.) С.46-49.

[13-А]. Рахимова, М.Х. Применение лекарственных растений в комплексной терапии сахарного диабета [Текст]/ М.Х. Рахимова, Лукманова Ш.Ш., Мусозода С.М. Материалы республиканской научно-практической конференции на тему «Флора Таджикистана – источник для разработки и применения лекарственных средств». Душанбе -2022. С.64-66.

Патент

[14-А]. Малый патент № ТЈ 1138 Республики Таджикистан, Антидиабетический сбор [Текст] / Рахимова М.Х., Мусозода С.М., Рахмонов А.У., Максудов К. С., Шпичак О.С., Мищенко О.Я., Мусоев Р.С.; заявитель и патентообладатель - Таджикский национальный университет. - №2001495; заявл.31.12.20, зарегистр. 22.02.21.

Феҳристи ихтисораҳо ва аломатҳои шартӣ

МЗД - маҷмаагии ҳамаи зиддидиабетӣ

МФБ - моддаҳои фаъоли биологӣ

ТУТ - Ташкилоти умумичаҳонии тандурустӣ

ФД - Фармакопеяи давлатӣ

АХРД- ашёи хоми дорувории растанӣ

ВД – воситаи доруворӣ

МД-маводи доруворӣ

ДҚ - диабети қанд

ХТҚ - хроматографияи тунуккқабат

РТ – регламети технологӣ

ДМТ – Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

ДД – дастури доруномавӣ

АННОТАЦИЯ

Рахимова Малика Халимовна

Разработка состава и технологии антидиабетического сбора

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, сбор, технология, водная вытяжка, фармако – технологические показатели, сахарный диабет.

Цель исследования: Фармацевтическая разработка научно обоснованного состава и технологии сбора антидиабетического действия и его стандартизация.

Методы исследования: ЛРС (трава хвоща полевого, листья Melissa, корень с корнями девясила высокого, корень цикория обыкновенного и корень одуванчика лекарственного) и водные вытяжки указанных растений. Исследование охватывает качественное и количественное содержание БАВ методами ТХС и спектрофотометрии. При решении поставленных в работе задач также были использованы методы оценки фармако – технологических свойств ЛРС и компонентов сбора, физико-химических свойств компонентов сбора, разработки состава и технологии АДС, качества разработанного сбора.

Полученные результаты и их новизна: Впервые обоснован состав антидиабетического сбора и оптимальное соотношение компонентов АДС, а также на основании результатов технологических, физико-химических, фитохимических и биологических исследований, состоящего из пяти видов растительного сырья: травы хвоща полевого, листьев Melissa лекарственной, корней цикория обыкновенного, корневища и корней девясила высокого, корней одуванчика лекарственного. Впервые разработана технология изготовления АДС в промышленных условиях. Впервые предложены методики идентификации и количественного определения действующих веществ в составе разработанной лекарственной формы. Предложены оптимальные условия хранения, влияющие на стабильность растительного препарата в процессе его хранения. Впервые исследовано антидиабетическое действие разработанной лекарственной формы в экспериментальном аллоксановом диабете, а также исследовано антигипергликемическое действие лекарственной формы на модели дексаметазонового диабета. Показано, что исследуемая лекарственная форма обладает способностью резко снижать уровень глюкозы в крови животных, способствует восстановлению у экспериментальных животных нарушений функции поджелудочной железы, предупреждая развитие сахарного диабета. Установлено, что разработанный антидиабетический сбор относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 15$ мл/кг). Новизна исследований защищена малым патентом Республики Таджикистан № ТЈ1138 «Антидиабетический сбор» от 22.02.2021 г.

Рекомендации по использованию: Разработанная лекарственная форма в виде лекарственного сбора может быть зарегистрирована как лекарственный препарат, а разработанная технология АДС может представлять интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Разработанные методики могут быть использованы в учебном процессе при изучении фармацевтической технологии и фармакогнозии.

Область применения: промышленная технология лекарств.

АННОТАТСИЯИ

**автореферати диссертатсияи Раҳимова Малика Ҳалимовна дар мавзӯи
“Таҳияи таркиб ва технологияи маҷмаағиёҳи зиддидиабетӣ”**

Калидвожаҳо: ашёи хоми растани доруворӣ, маҷмаағиёҳ, технология, ҷабидаи обӣ, нишондиҳандаҳои фармако-технологӣ, диабети қанд.

Мақсади таҳқиқот: Таҳияи фармасевтии таркиб ва технологияи аз ҷиҳати илмӣ асосноки маҷмаағиёҳи дорои таъсири зиддидиабетӣ ва стандартикунонии он.

Усулҳои таҳқиқот: АХРД (алафи чилбуғуми саҳроӣ, баргҳои лимӯғиёҳ, бех ва решаи росани баландпоя, решаҳои коснии маъмулӣ, решаи қоқуи дорӯӣ) ва ҷабидаҳои обии онҳо. Таҳқиқот муайянкунии сифатӣ ва миқдории моддаҳои фаъоли биологиро бо усулҳои ХТҚ ва спектрофотометрия фаро мегирад. Ҳангоми иҷро намудани вазифаҳои дар таҳқиқот матраҳшуда, инчунин усулҳои баҳодиҳии хосиятҳои фармако-технологии МЗД ва ҷузъҳои маҷмаағиёҳ, хосиятҳои физикию химиявӣ ҷузъҳои маҷмаағиёҳ, таҳияи таркиб ва технологияи МЗД, сифати маҷмаағиёҳи таҳиягардида истифода шуданд.

Натиҷаҳои бадастомада ва навоғии онҳо. Бори аввал таркиби маҷмаағиёҳи зиддидиабетӣ ва таносуби оптималии ҷузъҳои МЗД, инчунин дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти технологӣ, физикию химиявӣ, фитохимиявӣ ва биологӣ, ки иборат аз панҷ АХРД: алафи чилбуғуми саҳроӣ, баргҳои лимӯғиёҳи дорӯӣ, бех ва решаи росани баландпоя, решаи коснии маъмулӣ ва решаи қоқуи дорӯӣ аст, асоснок карда шуданд. Бори аввал технологияи дар шароити саноатӣ тайёр кардани МЗД таҳия гардид. Бори аввал усулҳои ҳаммонандкунӣ ва муайянкунии миқдори моддаҳои фаъол дар таркиби шакли доруи таҳияшуда пешниҳод карда шуданд. Шароити муносиби нигоҳдорӣ пешниҳод карда мешавад, ки ба устувории шакли дору ҳангоми нигоҳдории он таъсир мерасонанд. Бори аввал таъсири зиддидиабетии шакли доруи таҳияшуда дар диабети таҷрибавӣ аллоксанӣ ва инчунин таъсири антигипергликемии шакли дору дар модели диабети дексаметазонӣ омӯхта шуд. Нишон дода шудааст, ки шакли доруи таҳқиқшаванда қобилияти якбора паст кардани сатҳи глюкоза дар хуни ҳайвонотро дорад, ба барқарорсозии функсияи гадуди зерӣ меъда дар ҳайвоноти таҷрибавӣ мусоидат мекунад, рушди диабети қандро пешгирӣ мекунад. Муқарар гардид, ки маҷмаағиёҳи таҳияшудаи зиддидиабетӣ ба синфи VI захрнокӣ - моддаҳои нисбатан безарар ($LD_{50} > 15$ мл/кг) тааллуқ дорад. Навғии таҳқиқот бо нахустпатенти Ҷумҳурии Тоҷикистон № ТҶ1138 «Маҷмаағиёҳи зиддидиабетӣ» аз 22 феввали соли 2021 ҷимоя шудааст.

Тавсияҳо барои истифода. Доруи таҳияшуда дар шакли маҷмаағиёҳ метавонад ҳамчун дору ба қайд гирифта шавад ва технологияи таҳияшудаи МЗД метавонад барои истеҳсолкунандагони доруҳои растанигӣ ҷолиб бошад. Усулҳои таҳияшуда метавонанд дар раванди таълим ҳангоми омӯзиши технологияи фармасевтӣ ва фармакогнозия истифода шаванд.

Соҳаи истифодабарӣ: технологияи саноатии доруворӣ.

ANNOTATION

Rakhimova Malika Khalimovna

Development of the composition and technology of antidiabetic collection

Key words: medicinal plant materials, collection, technology, aqueous extract, pharmaco-technological indicators, diabetes mellitus.

The study purpose: pharmaceutical development of a scientifically founded composition and technology for the antidiabetic collection and its standardization.

Research methods: medicinal plant materials (MPM) (*equiseti arvensis herba*, *melissa officinalis folia*, *inulae rhizomata et radices*, *cichorium intybus radices* and *taraxacum officinale radices*) and aqueous extracts of these plants. The study covers the qualitative and quantitative content of biologically active substances by the methods of Thin layer chromatography (TLC) and spectrophotometry. To solve the tasks set in the work were also used the methods assessing the pharmaco-technological properties of MPM and the collection components, the physico-chemical properties of the collection components, the development of the composition and technology of antidiabetic collection (ADC), the quality of the developed collection.

The results obtained and their novelty: For the first time, the composition of the antidiabetic collection and the optimal ratio of ADC components were substantiated, as well as on the basis of the results of technological, physicochemical, phytochemical and biological studies, consisting of five types of plant materials: *equiseti arvensis herba*, *melissa officinalis folia*, *inulae rhizomata et radices*, *cichorium intybus radices* and *taraxacum officinale radices*. The technology for manufacturing ADC in industrial conditions has been developed for the first time. Methods for the identification and quantitative determination of active substances in the composition of the developed dosage form were proposed for the first time. Optimal storage conditions are proposed that affect the stability of the herbal preparation during its storage. For the first time, the antidiabetic effect of the developed dosage form was studied in experimental alloxan diabetes and also the antihyperglycemic effect of the dosage form on a model of dexamethasone diabetes. It was shown that the studied dosage form has the ability to sharply reduce the level of glucose in the blood of animals, promotes the restoration of pancreatic dysfunction in experimental animals, preventing the development of diabetes mellitus. Biological studies have determined the safety of the antidiabetic collection. It was found that the developed antidiabetic mixture belongs to the VI class of toxicity - relatively harmless substances ($LD_{50} > 15$ ml/kg). The novelty of the research is proved by a petty patent of the Republic of Tajikistan No. TJ1138 "Anti-diabetic collection" dated February 22, 2021.

Recommendations for use: The developed dosage form as a medicinal collection can be registered as a medicine, and the developed ADC technology may be of interest to manufacturers of herbal medicines. The developed methods can be used in the educational process in the study of pharmaceutical technology and pharmacognosy.

Application area: industrial technology of medicines.